

TRAVAUX ORIGINAUX

LE PENTHIOBARBITAL PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DELIRIUM TREMENS

PAR

Jacques FOURS (*)

(Saint-Brieuc)

Nous avons proposé, il y a déjà près de deux ans, le penthiobarbital par voie intra-musculaire dans le traitement du *delirium tremens*, devant un groupe de collègues parisiens. Nous voudrions aujourd'hui justifier notre position, en montrant tout l'intérêt de cette thérapeutique.

Nous avons été frappé, depuis longtemps, par la constance avec laquelle disparaissaient certains symptômes inquiétants (dit d'atteinte neuro-végétative : sueurs profuses, tachycardie, hypotension, etc...) dès l'injection de penthiobarbital (au cours d'anesthésies pour interventions urgentes) chez des malades présentant soit un D. T. (où à la limite) soit des réactions brutales (après injection de certains produits comme la péthidine ou l'apomorphine).

Nous avons alors émis l'hypothèse que la narcose, à un certain degré, devait être susceptible d'améliorer grandement et éventuellement de guérir, ce type de syndrome.

Depuis nous avons appris que cette narcose devait se rapprocher d'un sommeil aussi physiologique que possible, mais complet, suffisamment prolongé, et que toutes les drogues ne convenaient pas pour l'obtenir. Seul, jusqu'ici, le penthiobarbital a pu mériter notre entière confiance. Il est un des narcotiques qui donnent un électro-encéphalogramme de sommeil sensiblement normal. Les barbituriques à élimination lente sont à rejeter (dépression respiratoire trop marquée aux doses nécessaires, destruction surtout hépatique, etc...). Leur emploi n'a d'ailleurs jusqu'ici donné lieu qu'à des déboires. Parmi les barbituriques à action et élimination rapides, sont à écarter les oxy-barbituriques (type Evipan, à détoxification uniquement hépatique lui aussi). Seuls les thio-barbituriques (type penthiobarbital, mais aussi Kémithal, Thiogénal, etc...) nous ont donné satisfaction.

(*) Médecin-Anesthésiologiste-réanimateur du Centre Hospitalier de Saint-Brieuc, 29, rue Racine, Saint-Brieuc.

Le penthiobarbital semble avoir sur l'évolution du D. T. les mêmes incidences que celles qui ont été publiées récemment par COIRAULT, LABORIT et coll. avec le Viadril (hydroxydione) : sommeil rapide, calme, et réparateur (d'une qualité très supérieure à celui que nous avons pu obtenir avec les autres médicaments), disparition de tous les signes du D. T., amendement de tous les désordres neuro-végétatifs : normalisation de la température, du pouls, disparition des sueurs profuses. Le sommeil doit être maintenu un temps variable suivant l'évolution (en général 48 heures). *Jusqu'ici tous nos malades se sont réveillés guéris.*

Technique.

Ce schéma est superposable à ce qu'on obtient avec le Viadril. Malheureusement, l'administration du penthiobarbital par voie intraveineuse a un certain nombre d'inconvénients sur lesquels il n'est pas nécessaire d'insister : spasmes de la glotte, dépression respiratoire imprévisible, nécessité de la présence constante d'un spécialiste, obligation de cathétériser les veines, obligation de posséder de l'oxygène constamment disponible avec tous les accessoires de réanimation ventilatoire, etc...).

Aussi avons-nous été amenés à l'introduire dans l'organisme par la voie *intramusculaire*. Contrairement à ce qu'on pourrait penser, cette voie ne présente aucun inconvénient majeur, notamment elle n'est pas douloureuse, ne donne ni nécrose, ni escharre, et donne lieu à une excellente résorption.

Par ailleurs, ses avantages sur la voie intraveineuse sont nombreux et importants :

- L'effet *starter* est infiniment moins brutal, le sommeil survient doucement, en une vingtaine de minutes ; la dose nécessaire varie entre 0,75 et 1,50 g. Elle doit être estimée d'avance et injectée en une fois, si possible.

- L'effet hypnotique est étalé, le sommeil dure de nombreuses heures.

- Réduction très importante des doses totales. La dose nécessaire pour 24 heures est en général de 2 à 2,50 g, les réinjections étant faites toutes les huit à 12 heures, suivant les malades.

- Facilité (et apparemment inocuité) d'administration chez un sujet très agité. Même la « dose starter » peut être administrée par une infirmière entraînée si toutes les précautions d'usage sont prises.

- La dépression respiratoire, si elle existe, est imperceptible. Le sommeil a une allure très physiologique. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence aucun signe de rétention de gaz carbonique ou d'anoxie. Quelques examens (dosage de la réserve alcaline, tensiométrie précise, etc...) sont en cours qui pourront ajouter quelques précisions sur ce point.

Il est inutile de recourir à la contention, qui n'est absolument plus nécessaire

(l'emploi des neuroplégiques ne nous avait jamais permis de la supprimer complètement).

Bien entendu, l'emploi du penthiobarbital oblige de façon formelle à l'observation de certains principes de sécurité :

— Il est nécessaire de *surveiller de près le malade* pendant 3/4 d'heure au moins après chaque injection de penthiobarbital, afin de parer à une éventuelle chute de la mâchoire ou de la langue en arrière. Ceci s'évite d'ailleurs très bien par le *decubitus latéral*, mais le malade peut bouger.

— Il est obligatoire d'avoir à côté du lit du malade une source d'oxygène et la possibilité d'une réanimation respiratoire efficace. L'éventualité d'une apnée n'est pas formellement écartée elle est seulement improbable et nous n'en avons jamais constaté.

— Bien entendu, il est recommandé de ne pas piquer dans un vaisseau.

En somme, il y a lieu de prendre toutes les précautions usuelles devant tout malade endormi ou comateux : *decubitus latéral*, sonde vésicale à demeure, humidification des lèvres et de la langue, aspiration des mucosités buccales ou trachéales, aspiration duodénale continue, s'il y a lieu, etc. Ce qui impose la présence d'une infirmière spécialement instruite. La compétence et le dévouement du personnel soignant sont des atouts majeurs dans ce genre de traitement, non seulement pour la qualité du *nursing* qui en découle, mais encore à cause de la nécessité qui s'impose, en cas de besoin, de prendre des décisions rapides. Le groupage dans une petite salle commune facilite grandement ces problèmes. Une seule infirmière peut ainsi surveiller avec la plus grande efficacité un groupe de malades. Dans notre service, la qualité du personnel nous a toujours, à vrai dire, considérablement aidé.

Une fois le sommeil obtenu, les éléments qui conditionnent la poursuite du traitement et le pronostic seront :

— *La température* : elle tombe régulièrement et en général rapidement. Ceci démontre bien la responsabilité, au moins partielle, de l'agitation dans la genèse de l'hyperthermie et des sueurs profuses au cours du D. T. Mais, on peut également admettre un certain effet ganglioplégique du penthiobarbital.

— *Le pouls* : en général un peu plus long à se régulariser que la température ; *c'est à notre avis le signe clinique le plus important*. Il doit se maintenir entre 70 et 80, sinon une rechute est à craindre en cas de réveil prématuré.

— *La respiration* se régularise rapidement et prend un rythme normal. Elle ne nous a jamais paru déprimée.

— *La tension artérielle* doit se maintenir à des chiffres normaux. Son étude devrait permettre le dépistage précoce d'une hypoxie ou d'une hypercapnie.

— *La diurèse* revient à un chiffre normal ; elle évolue parallèlement à la qualité de la réanimation.

— L'étude de l'équilibre biologique et électrolytique au cours du D. T. a été

suffisamment bien faite dans de nombreux et récents travaux, nous n'y revenons pas. Le penthiobarbital n'apporte rien de bien particulier dans ce domaine. Peut-être cependant des dosages de potassium sanguin, qui sont en cours, nous montreront-ils un effet « *Cortisone-like* » du penthiobarbital. Ce n'est qu'une hypothèse.

De toute évidence ce traitement comporte une réanimation adéquate. Celle-ci sera administrée entièrement par voie veineuse, *si le sommeil complet et continu a été jugé nécessaire*. Elle sera adaptée à chaque malade et ceci est surtout vrai pour un Service de Chirurgie, où le D. T. se complique du fait de l'intervention (qu'elle précède le D. T. ou qu'elle le suive).

Pour un adulte moyen et par jour, nous considérons qu'une « ration journalière moyenne » contient :

— 2 500 cm³ d'hydrolysats de protéines à 5 p. 100 additionnés de Vitamines C (deux g par jour) et PP (100 mg par jour).

— Chlorure de sodium : quatre g par jour pour un opéré, huit g pour un non opéré. Nous ajoutons du Sténandiol (50 mg par jour) et de la vitamine K (30 mg par jour) par voie intra-musculaire.

Nous avons supprimé le potassium de nos prescriptions à la suite des travaux de COIRAULT, LABORIT et coll.

Bien entendu, à cette ration de base s'ajoute la compensation des pertes anormales par aspiration duodénale continue, vomissements, diarrhée, qui sont évaluées aussi exactement que possible.

A l'heure actuelle nous associons au traitement par le penthiobarbital :

— Strychnal B₁ fort (deux ampoules par jour, soit 200 mg de Vitamine B₁).

— Vitamine B₁₂ (1 000 γ par jour).

— Cortisone (150 mg par jour).

— Curéthyl à doses décroissantes pendant quelques jours.

Il est vraisemblable que le Strychnal et le Curéthyl doivent pouvoir être supprimés sans nuire au traitement. Des essais sont en cours dans ce sens.

Bien souvent les conditions cliniques sont un peu différentes et on peut alors parler d'un véritable traitement préventif du D. T. En sont justiciables certains états de délire subaigu où le *delirium* n'est que menaçant, mais, pour un œil exercé, l'éclosion prochaine d'un *delirium* est évidente.

Dans un Service de Chirurgie (et tous nos malades traités ont été des malades chirurgicaux, souvent gravement atteints du seul point de vue chirurgical) où l'on assiste presque toujours à l'apparition du *delirium* (contrairement aux services d'agités, ou de psychiatrie, où les malades n'arrivent que parce qu'ils sont en plein *delirium*) il est infiniment précieux d'avoir un moyen qui permette de faire avorter, ou de minimiser la crise. A l'heure actuelle, ce moyen est à notre disposition. Dès qu'un délire subaigu menace de se muer en *delirium* (augmenta-

tion du tremblement, accélération du pouls, légère élévation thermique, sueurs discrètes) le traitement suivant est mis en œuvre :

- Injection I. M. de penthiobarbital à cinq p. 100 — le plus souvent un g
- Injections S. C. de $\left\{ \begin{array}{l} \text{Strychnal fort : deux par jour.} \\ \text{Vitamine B}_1 : 200 \text{ mg par jour.} \\ \text{Vitamine B}_{12} : 1\,000 \gamma \text{ par jour.} \end{array} \right.$

Et presque toujours une seule injection de penthiobarbital suffit à tout faire rentrer dans l'ordre. 12 heures à 24 heures de sommeil et le malade retrouve son état normal. Sinon, le traitement est poursuivi un peu plus longtemps (24 à 48 h) avec une nouvelle dose de penthiobarbital toutes les 12 h. Strychnal et Vitamines sont de toutes façons continuées pendant cinq à six jours. Parfois le Strychnal est remplacé par de la Cortisone (150 mg par jour). Si le traitement est poursuivi pendant quelques jours, il est facile de laisser le malade s'éveiller avant chaque réinjection de penthiobarbital, afin de l'alimenter et de satisfaire aux règles élémentaires de l'hygiène.

Cette technique « préventive » est extrêmement précieuse, et, à l'heure actuelle, dans le Service de Chirurgie du Centre Hospitalier de Saint-Brieuc, rares sont les délires subaigus qui aboutissent au *delirium*. Lorsque cela se produit, la crise n'est jamais très grave, mais Strychnal et Curéthyl sont suspendus, de la Cortisone est intégrée, les doses de penthiobarbital sont rapidement renforcées « à la demande » jusqu'à l'obtention du calme souhaité. Ensuite, le traitement est poursuivi comme plus haut.

Tout ceci contraste singulièrement avec notre expérience de 1954 (40 D. T. vrais : huit décès) où nous avons eu jusqu'à 18 D. T. vrais en même temps dans le service.

Nous avons traité comme D. T. vrai et grave, chaque malade entré en pleine crise et chacun de ceux qui n'avait reçu aucun traitement « prophylactique » (alcool *per os* et Curéthyl I. V., Vitamine B₁, Vitamine B₁₂, Strychnal) sur opposition de la famille, toujours prête à jurer de la sobriété de ses membres. Tous nos malades se sont réveillés guéris, et, fait important, sans aucune séquelle imputable au *delirium*, alors que nous avons eu souvent l'occasion d'en observer d'importantes, chez les malades traités par les neuroplégiques.

Résultats.

Voici quelques-unes de nos observations :

Observation 1.

Le 25 mars 1957, entre dans service M..., qui doit être opéré le lendemain d'une hernie inguinale gauche. C'est un éthylique notoire. Il a 42 ans et est en parfait état général. Son poids est d'environ 75 kilos.

L'intervention se déroule normalement. Anesthésie par penthiobarbital, Flaxédil, aux doses usuelles (pour un alcoolique avéré : 1,75 g de penthiobarbital et 80 mg de Flaxédil), après médication pré-narcotique par morphine 0,01 — scopolamine 0,0025.

A la fin de l'intervention, qui dure vingt minutes, le malade est pratiquement réveillé. Les suites opératoires sont tout à fait normales pendant quarante-huit heures, puis le malade entre dans un délire subaigu avec agitation, déambulation continue dans les couloirs et logorrhée. La température oscille entre 37⁰,5 et 38⁰,5.

Naturellement, le malade avait été mis, dès son arrivée, à un traitement « prophylactique », destiné à lui éviter précisément le D. T., et comportant essentiellement Vitamine B 12, Strychnal B I et Curéthyl. Ce traitement est renforcé et on y adjoint de la cortisone (150 mg par jour).

Les signes cliniques restent sans changement jusqu'au 1^{er} avril (cinquième jour), journée au cours de laquelle la situation s'aggrave très rapidement. Le soir, vers 19 heures, la température est à 39⁰,5, l'agitation est extrême, des sueurs profuses commencent à couvrir le malade, le pouls est à 130.

On pratique alors une injection de penthiobarbital intra-musculaire de un g qui donne un résultat médiocre. Une demi-heure plus tard, une nouvelle injection intra-musculaire de 0,50 g de penthiobarbital produit le sommeil.

Les signes de D. T. s'amendent, les sueurs disparaissent, le pouls et la température se régularisent. Le lendemain matin, le pouls est à 95, la température à 36⁰,6, la T. A. à 13/8. On poursuit cette thérapeutique pendant 48 heures (penthiobarbital I. M. — Vitamine B 1, Vitamine B 12, Cortisone. On a supprimé Strychnal et Curéthyl). On alimente le malade au moyen de perfusions intra-veineuses d'hydrolysats de protéines glucosés. Une sonde vésicale à demeure est mise en place, la diurèse est normale.

La dose de penthiobarbital nécessaire est de 2 g par jour. La température oscille entre 37⁰,2 le soir, et 36⁰,8 le matin et le pouls entre 70 et 80.

A la 48^e heure, on laisse le malade se réveiller. Il reprend ses esprits rapidement et il est parfaitement lucide le lendemain. Il n'y a pas eu de rechute.

Le malade sort le 12 avril.

Conclusion. — D. T. apparu malgré traitement « prophylactique », guéri facilement en 48 h.

Cette observation est typique de l'action du penthiobarbital I. M. sur l'évolution d'un D. T. Ici, la dose totale est remarquablement faible : quatre g.

Observation 2.

B... E., 48 ans, 50 kg, cultivateur, éthylique notoire. Entre dans le service le 16. 8. 57 pour un syndrome abdominal aigu. A l'intervention : perforation gastrique, suture, aspiration duodénale continue.

Traitement « prophylactique ». (Curéthyl A — Strychnal B 1 fort, Vitamine B 12).

Le 20, dans l'après-midi, apparition d'un délire modéré, sans modification du pouls, de la T. A., de la température, sans signes végétatifs. Brusquement, à 20 h la température s'élève à 39⁰,5, le pouls à 120, un délire intense s'installe ; des sueurs profuses apparaissent.

Traitement immédiat par penthiobarbital I. M. + Cortisone. Le calme est difficile à obtenir pendant les 24 premières heures, (2,50 g de penthiobarbital) et ne s'établit que grâce à une augmentation des doses de penthiobarbital (6 g le deuxième jour). Alors l'état s'améliore franchement,

les sueurs disparaissent définitivement, le pouls et la température se normalisent et le 24 au matin, la température est à 37°,4, le pouls à 70, l'aspect général normal. Le penthiobarbital est arrêté.

Le 26, température : 36°,8 — Pouls : 60 — T. A. 12/8. État physique et psychique bon. Suites normales.

Conclusion.

Delirium de gravité moyenne apparu malgré le traitement préventif, bien guéri par le penthiobarbital, malgré un sous-dosage manifeste le premier jour. L'amélioration ne se manifeste que lorsque la dose est suffisante. Dose totale : 14 g.

Observation 3.

Le B... Pierre, 74, ans 70 kg.

Entre le 14. 6. 57, pour traumatisme crânien. Hémorragie méningée, avec Babinski bilatéral. La radiographie montre une fracture pariétale droite.

A son entrée : ivre, très agité, température 38°,2, pouls 90, T. A. 14/7, Urée 0,60.

Du 11 au 17 : traitement « prophylactique » (Boissons alcoolisées Curéthyl B — Strychnal B 1 fort — Vitamine B 12).

Néanmoins, la température s'élève progressivement jusqu'à 39°,2, un syndrome confuso-onirique s'installe, des sueurs profuses apparaissent. Le diagnostic de *delirium* n'est pas très aisé, en raison des lésions crâniennes, qui expliquent un certain degré d'agitation motrice, en même temps que de torpeur psychique, ainsi qu'une élévation progressive de la T. A. à 18/11.

Le penthiobarbital I. M. est administré le 17, à raison de trois g par jour (un g toutes les huit heures). Un calme relatif s'établit les 18 et 19, qui justifie l'arrêt du traitement. Dose totale : six g.

Le 18, l'urée est à 0,50 — la R. A. à 84 vol.

Le 20, tous les signes de *delirium* ont disparu.

La température descend en quelques jours à 37°, la tension artérielle se stabilise à 13/7.

Le 24, le malade a retrouvé un état normal, sauf quelques troubles psychiques, séquelles de sa fracture.

Conclusion.

Apparition d'un D. T., malgré traitement « prophylactique ». Gravité moyenne — Guérison assez facile en 2 jours.

Observation 4.

Le B... Paul, 75 ans, 65 kg, éthylique notoire, a déjà fait en 1953 un stage dans le service pour hémorragie méningée traumatique, sans *delirium*.

Entre à nouveau dans le service le 20. 7. 1957, pour traumatisme crânien. (À la radio : fracture temporale gauche).

Traitement prophylactique (Strychnal B 1 fort, vitamine B 12, Curéthyl B, boissons alcoolisées).

Le 21, agitation assez importante. Température 37°,6, pouls 80, T. A. 10,5/7.

Le 22, l'agitation croît, tremblement très important des extrémités, délire confuso-onirique, sueurs profuses, température 38°,6, pouls 90, T. A. 14/10.

Traitement immédiat par penthiobarbital I. M. Deux g par jour (un g toutes les 12 h) amènent

assez facilement le pouls à 70 et la température à 36,8 en 48 h. Le 24, tous les signes de *delirium* ont disparu, le traitement est interrompu et ne sera pas repris. Dose totale : cinq g.

Le 25, urée sanguine à 0,60.

Cortisone et Vitamine sont poursuivies jusqu'au 1/8.

Conclusion :

Delirium de gravité moyenne, apparu malgré l'institution d'un traitement prophylactique. Guérison facile en 48 h par cinq g de penthobarbital.

Observation 5.

B... René, 34 ans, 65 kg, entre dans le service le 7. 8. 57 à la suite d'une chute sur des rochers, ayant produit un enfoncement temporal gauche, sans signes de compression. Ce malade n'est mis à aucun traitement prophylactique, devant les affirmations de la famille. Le 9, brusquement, à 24 h. la température s'élève à 38,5, le pouls à 120 ; sueurs profuses, état confuso-onirique intense. T. A. : 12/8. L'état est assez inquiétant, avec pâleur et cyanose des extrémités. Traitement immédiat par : penthobarbital I.M., cortisone, Vitamine B 1, Vitamine B 12. Réanimation par hydrolysats de protéines I. V.

Le calme est assez difficile à maintenir, avec quatre g de penthobarbital par jour (un g toutes les six h.). Néanmoins, restitution d'un état normal le 12 au matin. Dose totale : 13 g en trois jours. Dans la nuit du 12 au 13, apparition de crises d'épilepsie Bravais-Jacksonienne, qui prennent dans la matinée du 13 un caractère subintrant. Trépanation : enfoncement, hématome, qui est évacué. Les crises comitales ne reparaitront plus.

Le 20, rechute de *delirium*, moins grave, calmée de la même façon en 48 h (dose totale huit g).

Sort le 25 en excellent état, ayant guéri à peu près complètement des séquelles de la fracture du crâne (aphasie de Broca notamment).

Conclusion.

Delirium apparu en l'absence de traitement prophylactique. État assez grave pendant 24 h. Finalement, guérison sans séquelles.

Observation 6.

L... Armand, 34 ans, 70 kg maçon, entre dans le service le 4. 9. 57 au matin, pour fracture des deux calcaneums. Dès le soir, apparition d'un D. T. : syndrome confuso-onirique, sueurs profuses, température 38,6. Pouls : 110. Immédiatement traité par : penthobarbital I. M., Cortisone, Vitamine B 12, Vitamine B 1.

Le calme survient rapidement, tous les signes végétatifs disparaissent. Le malade somnole pendant trois jours, sous l'influence de 2,50 g de penthobarbital par jour. (Dose totale : huit g). Le traitement est très bien supporté, le malade peut s'alimenter deux fois par jour.

Le 26 au matin, le pouls est à 70, la température à 37, l'aspect normal. Le traitement est interrompu sauf en ce qui concerne vitamines et cortisone. L'urée est à 0,15, la glycémie à 1,30. Le 10, on procède à une réduction de sa double fracture. L'anesthésie générale nécessite évidemment des doses relativement fortes (2,50 g de penthobarbital et 80 mg de gallamine pour une demi-heure d'anesthésie, après médication pré-narcotique de 0,01 de morphine et 0,0025 de scopolamine). A la fin de l'intervention le malade est complètement réveillé et converse avec l'entourage.

Le 13, la température s'élève à 39,5, avec agitation et syndrome confuso-onirique léger.

Pouls à 90, deux g de penthiobarbital en 24 h amènent la température à 37°, le pouls à 70, et la réapparition d'un état normal.

Le 14, la kaliémie est à 0,255 (6, 55 méq). Suites normales.

Conclusion.

D. T. à apparition rapide, qui cède assez facilement à huit g de penthiobarbital. Un début de rechute, quelques jours après, à la suite d'une intervention chirurgicale, est jugulé très facilement en 24 h.

Observation 7.

C... Pierre, 29 ans, 75 kg, maçon, entre dans le service le 2. 9. 57 pour traumatisme vertébral. A l'entrée, trémulant, agité, désorienté. Une heure après son entrée, l'agitation croît, un syndrome confuso-onirique apparaît, accompagné bientôt de sueurs profuses. La température est à 38°, le pouls à 86. La T. A. à 13/8.

Traitement immédiat par : penthiobarbital I. M. (trois g par jour ; dose totale sept g). Vitamine B 1, Vitamine B 12, Curéthyl A, Strychnal fort.

Le 3 : délire subaigu. Les sueurs froides ont disparu. Somnolence légère, température 37°, 6, cœur régulier à 70, urée : 0,30.

Le 4 : même état.

Le 5 : le traitement est interrompu devant l'état très satisfaisant. Toux avec quelques râles secs.

Le 6 : Reprise complète de la conscience, guérison apparemment totale. Température à 39°, 5, due à un léger encombrement bronchique qui cède en deux jours aux antibiotiques.

Conclusion. — D. T. d'apparition très rapide, qui cède en 60 h à sept g de penthiobarbital.

Observation 8.

C... Eugène, 61 ans, 70 kg, entre dans le service le 22. 5. 57, pour une fracture de jambe survenue le 21. 11 a d'abord été soigné en clinique mais l'apparition du *delirium* rend son voisinage indésirable et il nous arrive en pleine crise : syndrome confuso-onirique, sueurs profuses, température 38, pouls 110, T. A. 15,5/9.

Traitement immédiat par penthiobarbital, cortisone, vitamine B1, vitamine B 12.

Le calme survient assez rapidement. Le lendemain matin, le malade somnole calmement. Les doses journalières sont de 2,50 g. Le pouls varie entre 100 et 120, la température entre 38° et 39° jusqu'au 24. Le malade peut s'alimenter à peu près normalement 2 fois par jour.

Le 25 au matin, température 37°, 4, pouls 80, T.A. 12/8, urée 0,30. État absolument normal. Le traitement est interrompu, sauf vitamines et cortisone.

Pas de complications.

Le 14 août : Intervention pour pseudarthrose. Suites normales sans *delirium*.

Conclusion. — *Delirium* de gravité moyenne, guéri en 48 h avec cinq g de penthiobarbital.

Observation 9.

Th... Henri, 35 ans, 65 kg, entre dans le service le 13. 3. 57 pour fracture du tibia droit. A son entrée, il est trémulant, agité, désorienté. température 37°, 6, pouls à 80, T. A. 16/11. Traitement

immédiat par penthiobarbital I. M. (2 injections de 1 g à 12 h d'intervalle), vitamine B 1, vitamine B 12, Curéthyl A, Strychnal.

En 24 h retour à un état absolument normal.

Le 16 : urée à 0,25. Kaliémie à 0,195 (5 méq).

Vitamines, Strychnal et Curéthyl sont poursuivis quelques jours.

Conclusion. — *Delirium* très vraisemblablement évité par 2 injections de penthiobarbital I. M.

Observation 10.

M... François, 42 ans, 80 kg, cantonnier, éthylique notoire, entre dans le service le 30. 9. 57 au soir, pour hémarthrose du genou droit. A son entrée, il est trémulant et désorienté, température 37°,2 poulx à 84, T. A. 14/8. Il s'agit très vraisemblablement d'un *delirium* au tout début.

Mis aussitôt au traitement par penthiobarbital I. M. (1 g d'emblée), il s'assoupit rapidement; tremblement et agitation disparaissent. Il passe une nuit calme.

Le lendemain matin : température 37°,6, poulx 88, T. A. 14/8. Une nouvelle injection de penthiobarbital (1 g. I. M.) est pratiquée. Toute la journée, le malade somnole calmement, sans aucun signe de *delirium*, son aspect est très satisfaisant, son système cardio-vasculaire est absolument normal, il s'alimente à peu près normalement à midi.

Le soir, température 37°,6, poulx 76, T. A. 14/8.

Le traitement est interrompu et n'aura plus besoin d'être repris. Par la suite, le comportement du malade est absolument normal.

Conclusion. — *Delirium* probablement évité par 2 g (en tout) de penthiobarbital I. M...

N. B. — Ce malade n'a reçu ni vitamine B 1, ni vitamine B 12, ni Strychnal, ni cortisone.

Observation 11.

S... Ferdinand, 49 ans, cantonnier, éthylique, hospitalisé dans le service le 8. 9. 57 au soir, pour fracture de côtes. A son entrée, il est trémulant, agité, sans désorientation, température 38, poulx 80. Il s'agit certainement d'un *delirium* tout au début. Il reçoit immédiatement : penthiobarbital : un g. strychnine I. M. : un mg (ne sera pas répété).

La dose est probablement un peu faible. La nuit n'est pas très calme. Le lendemain matin, l'agitation persiste, la température est à 39°,2, le poulx à 110. Une nouvelle injection de penthiobarbital (un g) amène un peu plus de calme dans la journée. A midi, le malade s'alimente légèrement.

Le soir, à nouveau : penthiobarbital 1 g et on fait également absorber au malade 60 cm³ de la potion suivante :

Br 4 g ; Chloral 4 g ; Todd 125 cm³.

La nuit est calme.

Le 10, le penthiobarbital n'est pas repris, le malade somnole calmement.

Température 38° le matin, 37°6 le soir, poulx 80. La potion est continuée à raison de 125 cm³ par jour.

Le 11, le malade est absolument normal, à tous points de vue. Température 37°, poulx 80, T. A. 14/10.

Par la suite, le comportement du malade reste normal.

Conclusion. — *Delirium* probablement évité par 3 injections d'un g de penthiobarbital I. M.

Nota. — Ce malade a reçu du Chloral et du KBr dès la cessation du penthiobarbital, afin de prolonger le calme relatif. Il n'a reçu ni vitamine B 1, ni vitamine B 12, ni cortisone.

Observation 12.

M... Auguste, 36 ans, 85 kg, athlétique, employé de commerce, éthylique notoire, entre dans le service le 19. 8. 57, à la suite d'une chute de bicyclette, provoquée par l'ivresse. Coma passager reprise progressive de la conscience. Enfoncement temporal droit, opéré immédiatement.

Traitement « prophylactique » dès son arrivée (Curéthyl B, Strychnal B 1 fort, vitamine B 12) mais le 21, 8., vers 24 h, brusquement, apparition d'un état confuso-onirique intense, sans grande élévation thermique, pouls à 95, sueurs discrètes. Traité immédiatement par penthiobarbital I. M. et cortisone.

Le traitement de ce malade, très athlétique, nécessita suivant les jours, des doses allant de quatre à huit grammes cinquante de penthiobarbital. Il reste calme, mais peu somnolent, et peut s'alimenter normalement deux fois par jour.

Retour à un état normal, le 23.

Traitement interrompu.

Rechute, le 26 même traitement, retour à un état normal le 28.

Dose totale : 26 g (en deux périodes). La température ne dépasse jamais 38°, le pouls 100.

Il sort le 30. 8 en parfait état.

Conclusion. — *Pré-delirium*, qui ne passe jamais à la phase de *delirium* confirmé. Guérison finale, mais calme très difficile à maintenir, en raison de la force athlétique du malade.

Conclusions.

Nous avons traité jusqu'à présent près de 50 malades par cette technique.

Sur 40 malades traités *préventivement*, six ont évolué vers le *delirium*. Aucun n'a fait de *delirium* très grave, tous ont guéri. Huit malades traités pour D. T. constitué ont également guéri, sans séquelles.

Ce chiffre de 14 *delirium* peut sembler à première vue assez faible et statistiquement peu valable, mais il faut ici tenir compte du pouvoir préventif de la méthode. Celle-ci a été appliquée à tous les malades en *pré-delirium* et elle nous a permis d'abaisser considérablement le nombre de *delirium* qui auraient éclaté sans elle (30 au moins au lieu de six que nous avons observés).

Cette thérapeutique semble donc, *a priori*, présenter un certain nombre d'avantages importants sur toutes celles qui ont été proposées à l'heure actuelle.

Ils sont objectivés par la statistique, qui montre qu'avant l'ère des neuroplégiques, notre mortalité était de 40 p. 100 (avec la simple « réanimation »).

Grâce à l'emploi des neuroplégiques, elle était tombée à 20 p. 100.

Depuis que nous utilisons le penthiobarbital, elle est de 0 p. 100 (Nous ne pensons toutefois pas pouvoir maintenir indéfiniment ce chiffre flatteur).

Nous aurions pu employer la réserpine ou le Viadril qui ont fait l'objet de

quelques excellents travaux mais, forts de nos résultats, nous n'avons jusqu'ici pas trouvé qu'il convenait de renoncer à l'efficacité du penthiobarbital.

Nous ne saurions prétendre que notre thérapeutique est la meilleure, pour toujours, mais elle est au moins équivalente et certainement plus simple en pratique.

Elle nous a donné dans le traitement du D. T. des résultats extrêmement encourageants et des guérisons rapides et complètes qui nous paraissent devoir changer nos éléments de pronostic dans cette affection particulièrement redoutable.

La seule *complication* que nous avons eue est un incident qui nous obligea à mettre un malade sous oxygène pendant cinq minutes. Il avait jugé bon de placer deux oreillers sous sa nuque, une dizaine de minutes après son injection *starter*. Il en résulta évidemment une hyperflexion de la tête sur le cou et début d'asphyxie. Cinq minutes sous oxygène suffirent pour rétablir la situation.

Chez un autre malade, un petit « choc », après la troisième injection de penthiobarbital.

Le traitement fut néanmoins poursuivi sans autre incident.

Nous n'avons pas retrouvé les céphalées signalées par les auteurs russes qui ont eu l'occasion d'employer le penthiobarbital par voie I. M.

Travail du Service de Chirurgie du Dr AUREGAN,
Centre Hospitalier de Saint-Brieuc Côte-du-Nord.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLUAUME (R.). — Delirium tremens et Chirurgie. *Revue de l'infirmière et de l'assistante sociale*, 1954, p. 408.
- BENASI (P.) et FAVA (D.). — La Réserpine dans le traitement de quelques toxicomanies. *Symposium National sur la Réserpine et la Chlorpromazine en Neuro-Psychiatrie*, Vita e Pensiero, Milan, 1956, p. 491-493.
- BENSOUSSAN (P. A.) et FOUCAULT (A. J.). — Conduite à tenir au cours des troubles de sevrage survenant chez les alcooliques. *La Semaine Médicale*, 37, 14 avril 1957, p. 599, 601.
- BESSON (R.) et REDOR (M.). — Alcool et traumatismes. *Presse médicale* 1953, n° 41, p. 849.
- BOUR (H.), COIRAULT (R.), GROS (J. F.), RICHET (G.) et SIGUIER (F.). — Comment traiter le delirium tremens. Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Necker. *Presse Médicale*, 65, n° 34, p. 811.
- BRAZIER (Mary A. B.), HAMLIN (H.), DELGADO (J. M. R.) et CHAPMAN (W. P.). — The persistence of electroencephalogram effects of Pentothal. *Anesthesiology*, Jan., 1956.
- BUSALOV (A. A.) et BALANDINA (A. S.). — Le sommeil en période post-opératoire. *Chirurgija* 1951 (Russie). in *Zent. F. die Ges. Tuberk.*, 60, p. 31.
- CACHIN, PERGOLA (F.), POTET (F.), et DE BESSE (B.). — Traitement du delirium tremens par la Réserpine. *Société Médicale des hôpitaux de Paris. Séance du 15 juin 1956*.
- COIRAULT (R.). — Les protéolysats d'extraits hépatiques totaux dans l'alcoolisme chronique et au cours des épisodes aigus neuropsychiques de l'alcoolisme. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 1955, p. 1059.
- COIRAULT (R.), HAINAULT (J.), WEBER (B.), MISNARD (J.), JOLIVET (B.) et LABORIT. — Delirium tremens. Étude thérapeutique. Considérations biologiques et bio-électriques. *Presse Médicale*, 63, n° 72, p. 1474.
- COIRAULT (R.), LABORIT (H.) et Coll. — Thérapeutiques récentes du delirium tremens. Utilisation d'un nouveau dérivé des corticostéroïdes : le Succinate de 21. Hydroxy-prégnandione (Viadril). *Annales médico-psychologiques*, T. 5, déc. 1955, p. 860-866.

- COSSA (P.) et POSTEL (J.). — État actuel de la thérapeutique du delirium tremens. *Ouest Médical*. 10 déc. 1956, p. 750-752.
- DELMAS-MARSALET (P.), BLANC (M.) et Coll. — Le succinate de 21 Hydroxypregnanndione (Viadril). Nouveau traitement du delirium tremens. *Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*. Avril 1956-pp. 356-362.
- ETIENNE MARTIN (P.) et KLEPPING (Cl.). — Traitement du delirium tremens. *La Vie Médicale*. Avril 1957, p. 468.
- FOURNIER (E.). — Biologie de l'alcoolisme, *Ibidem*, p. 455.
- FOURS (J.). — Le delirium tremens. *Echo Médical des Côtes-du-Nord* Février et mars 1956.
- GRASSET (A.). — Le delirium tremens et le delire alcoolique subaigu. *Revue de l'Infirmière et de l'Assistant Sociale*. 1955, p. 135.
- HELD (J. P.). — Les encéphalopathies alcooliques. *La Vie Médicale*, 1957, n° H.S. p. 51.
- HUGGINS (Russel A.), SEIBERT (R. A.) et BRYAN (A. R.). — A comparison of effect of morphine and Barbitol on volume distribution of potassium. *Am. J. of Physiol*. 1952. V. 168.
- HAINAULT (J.). — Le delirium tremens. *Thèse Paris*. Décembre 1955.
- KAMMERER (Th.) et EBTINGER (R.). — Premiers résultats du traitement du delirium tremens par la Chlorpromazine. *Strasbourg Medical*. 1954. n° 6, p. 287-291.
- KERN (E.). — L'anesthésie stéroïde. Le Viadril. *Cahiers d'Anesthésiologie*. Mai. Juin 1957, p. 567.
- LABORIT (H.), COIRAULT (R.) et Coll. — Première utilisation d'un stéroïde narcotique dans le traitement du delirium tremens. *La Presse Médicale*. 23 nov. 1955, p. 1 618.
- LAGRUE (G.). — Diagnostic biologique de l'alcoolisme aiguë. *La Vie Médicale*. Oct. 1954, p. 1 009.
- LANDRY (M.). — Considération sur les traitements biologiques des psychoses alcooliques aiguës et subaiguës, *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques* 1956, n° 1, p. 105.
- LECOMTE (G.). — Les vitamines B et PP et l'alcool glucosé hépatisé dans le traitement du delirium tremens. *La Loire Médicale*. Mai 1952, n° 3.
- LECOQ (R.). — Les thérapeutiques de l'alcoolisme. *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 1950. Intoxication et désintoxication alcoolique. *Journal de physiologie* 1948. A propos du délirium tremens et de son traitement. *La Presse Médicale* 1955, 80, p. 1 678. Acquisitions récentes sur le rôle des enzymes dans le métabolisme de l'alcool. *Presse Médicale*. 60-78, 1952, p. 1 662.
- LE PORS (J.). — Intérêt de la Vitamine B 12 en chirurgie et dans le delirium tremens. *Revue des Sciences Médicales*. n° 73, mai 1957.
- LE REBOULET (J.), PLUVINAGE (R.) et Coll. — Le traitement du delirium par la Réserpine. *Bulle. Mém. Soc. Méd. Paris* 19-20, 1956 ; p. 604-605.
- MOREL (R.). — Le Contrôle électroencéphalographique des anesthésies générales de longue durée en chirurgie thoracique. *Thèse Lyon* 1953.
- NOEL (J.). — Le traitement du delirium tremens. *Paris* 1949.
- PAPPER (E. M.). — (New-York) Renal function during general anesthesia and operation. *J. A. M. a.* Aug. 29, 1953.
- PERRIN (P.) et DUCHENE (H.). — Colloque sur le traitement du delirium tremens. Organisé par le groupement médical d'études antialcooliques. *La Presse Médicale*, 23 oct. 1954, p. 361.
- PLISSON (M.) et REMOND (A.). — Notes sur l'utilisation du Pentothal comme activant de l'E. E. G. *Revue neurologique*, 4 mai 1949.
- PLUVINAGE (R.) et GASTEAU (E.). — Reflexions cliniques et thérapeutiques sur le delirium tremens. *Le Monde médical*. Nov. déc. 1954, p. 330.
- RAVINA (A.), PESTEL (M.) et ALBOUY (R.). — Alcoolisme aigu et delirium tremens en milieu hospitalier parisien. Considérations cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas récents. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 17 mai 1955*.
- ROUET (C.). — L'anesthésie chez l'alcoolique. *Cahiers d'anesthésiologie*. Avril 1956, p. 629-647;
- SCHNEIDER — (J.). L'anesthésie générale vue sous l'angle électroencéphalographique. *Der Anesthetist*, 1956, n° 4.
- SUTER (C.) et KLINGMAN (W. O.). — Neurologic disorder linked to magnesium depletion ; possible factor in delirium tremens. *Neurology*, 5 ; 691 ; october 1955.
- VOURCH (G.), ARTEL (G.) et GUIOT (G.). — Possibilités d'électro-corticogramme sous anesthésie générale. *Anesthésie et Analgésie*. Mars-Avril, P. 286.

Résumé.

L'emploi du penthiobarbital et son introduction dans l'organisme par voie I. M. dans le traitement du *delirium tremens*, semblent constituer un progrès très important dans le pronostic de ce syndrome dont l'extrême gravité est bien connue. Et nous avons pu, de cette façon, réduire la mortalité à 0.

Les inconvénients par la voie I. M. sont négligeables ; par contre, ses avantages sont nombreux :

- amortissement de l'effet « starter » ;
- étalement de l'effet « hypnotique » ;
- facilité d'administration chez un malade agité (par opposition à la thérapeutique par perfusions) ;
- suppression complète de la contention.

L'injection d'une dose convenable de penthiobarbital, par voie I. M., amène, en 20 minutes environ, un sommeil calme, d'apparence tout à fait physiologique.

- la disparition progressive de tous les signes du D. T. ;
- la guérison (jusqu'ici dans tous les cas) après maintien du sommeil pendant 48 h en moyenne.

Outre la nécessité absolue d'observer les mesures générales de sécurité inhérentes à l'emploi du penthiobarbital et au traitement des malades maintenus endormis, il y a lieu d'établir une réanimation adéquate, adaptée à chaque malade.

En dehors de ses propriétés purement curatives, le penthiobarbital I. M. permet aussi de réaliser un véritable traitement « préventif » du D. T. dans tous les cas où celui-ci paraît menaçant. Cette propriété n'est pas, en l'occurrence, une des moins intéressantes, surtout en chirurgie où presque tous les D. T. naissent pendant le séjour de l'opéré. Dans ce cas, la méthode générale est la même, mais le degré de sommeil requis est moins profond, les doses moins fortes et l'alimentation très facile.

Concurremment au penthiobarbital, qui constitue le pivot de cette thérapeutique, nous croyons tirer un certain bienfait des médicaments suivants :

- Cortisone (150 mg par jour).
- Vitamine B₁₂ (1 000 gammas par jour).
- Vitamine B₁ (200 mg par jour).

Summary.

The use of intra-muscular penthiobarbital as a treatment in « delirium tremens » is a real important step opposite its pronostic, since it is a very dangerous one. With the method described no death has occurred.

Quite negligible are the disadvantage of intra-muscular introduction, but advantage are numerous :

- induction « starter » effect is decreased,
 - hypnotic effects are increased in time,
 - administration is easily performed when patients are restless, (compare with intravenous infusions and their maintenance), binding is completely eliminated :
 - an appropriate dose of penthiobarbital is inducing in about twenty minutes a quiet, and almost physiological sleep.
 - fading out of all clinical evidences of « delirium tremens »,
 - complete recovery (until to day) of all patients after a forty-eight hours induced sleep.
- General safety rules must be respected when using penthiobarbital. Preventive treatment may be instituted if « delirium tremens » is threatening. Since almost all cases of « delirium tremens » are occurring while patients are still in surgical wards, a similar method is to be used, but with a such type of cases, that sleep must be lighter, dosage smaller, and feeding is more easier.
- In concurrence with penthiobarbital, other drugs are acting as useful adjuvants :
- prednisone (150 mg daily) ;
 - Vit B₁₂ (1.000 gammas daily) ;
 - Vit B₁ (200 mg daily).

L. HARTUNG.

Zusammenfassung.

Die Verwendung des Penthiobarbital und seine i. m. Anwendung bei der Behandlung des Delirium tremens scheinen einen beachtlichen Fortschritt in der Prognose dieses Syndroms, dessen äusserste Schwere genügend bekannt ist, darzustellen. Wir konnten auf diese Weise die Mortalität auf 0 senken.

Die Nachteile der i. m. Anwendung sind nebensächlicher Art ; die Vorteile dagegen zahlreich :

- Linderung des « Starter-Effektes » ;
- Verbreiterung der « hypnotischen » Wirkung ;
- Erleichterte Anwendung bei einem aufgeregten Kranken (im Gegensatz zur Infusion) ;
- Vermeidung jeder Uebersättigung.

Die i. m. Injektion einer entsprechenden Dosis Penthiobarbital führt :

- in ungefähr 20 mn. zu einem ruhigen scheinbar physiologischem Schlaf,
- zum progressiven Verschwinden aller Zeichen des D. t. ;
- zur Heilung (bisher in allen Fällen) nach Aufrechterhaltung des Schlafes von 48 Stunden im Durchschnitt.

Dies ist ein nicht uninteressanter Vorteil besonders in der Chirurgie, wo fast alle Anfälle von D. t. während des Spitalsaufenthaltes des Operierten vorkommen. In diesen Fällen ist die Methode die gleiche, die erforderliche Schlafentiefe ist aber geringer, die angewandte Dosis kleiner und die Ernährung sehr leicht.

Gleichzeitig mit der Anwendung des Penthiobarbitals, das für uns der Grundpfeiler dieser Therapie ist, halten wir die Verabreichung folgender Mittel für nützlich :

- Cortisone (150 mg pro Tag)
- Vitamin B₁₂ (1000 Gamma pro Tag)
- Vitamin B₁ (200 mg pro Tag).

A. SCHNEIDER.

Resumen.

El empleo del tiobarbital y su introducción en el organismo por vía intra-muscular en el tratamiento del delirium tremens, parece un progreso muy importante por el pronóstico de este síndrome cuya gravedad extrema es bien conocida. Y hemos podido, de esta manera, reducir la mortalidad a cero.

Los inconvenientes de la vía I. M. son despreciables ; al revés, las ventajas son numerosas :

- amortiguamiento del efecto « starter » ;
- extension del efecto « hipnotico » ;
- facilidad de admision en un enfermo agitado (oponiendose a la terapéutica por perfusiones) ;
- abolición completa de la contención.

La inyección de una dosis adecuada de tiobarbital, por vía I. M., causa en cerca de 20 minutos un sueño calma, de aspecto enteramente fisiológico :

- la desaparición progressiva de todos los signos del D. T. ;
- la curación (hasta ahora en todos los casos) después de un sueño de 48 horas, por termino medio.

Además hay necesidad absoluta de observar las precauciones genrales de seguridad relativas al empleo del tiobarbital y al tratamiento « preventivo » del D. T. en todos los casos en que el mismo amenaza. Esta propiedad es de mucho interés sobre todo en cirugía donde casi todos los D. T. nacen durante la estancia del operado. En este caso, el método general es lo mismo, pero el grado de sueño preciso es más ligero, las dosis menos fuertes, y la alimentación muy facil.

Juntamente con el tiobarbital, que contituye el eje de esta terapéutica, creemos sacar cierto provecho de los siguientes fármacos :

- Cortisona (150 mg diarios) ;
- Vitamina B₁₂ (1000 gammas diarios) ;
- Vitamina B₁ (200 mg diarios).

C. PELLET.

TECHNIQUE D'ÉTUDE DES MODIFICATIONS DE L'ÉQUILIBRE IONIQUE PAR POLARISATION ÉLECTROLYTIQUE TRANSPÉRITONÉALE OU TRANSCUTANÉE

Étude préliminaire (*)

PAR

H. LABORIT, P. NIAUSSAT, J. M. JOUANY (), B. WEBER (**)**
et **G. GUIOT (**)**

(Paris).

Nous basant sur des travaux déjà anciens [S. LEDUC (1906), BOURGUIGNON (1922), (1933), (1936), (1944) ou plus récents SORRENTINO (1954), (1956)] nous avons tenté de voir si l'on pouvait obtenir des modifications de l'équilibre électrolytique *in vivo* en faisant agir sur un organisme un courant galvanique, d'intensité constante, par l'intermédiaire d'une solution de dialyse. Nous avons utilisé, pour ce faire, le Lapin anesthésié à l'uréthane. L'électro-dialyse était réalisée soit à travers la séreuse péritonéale, une électrode étant placée, après laparotomie, dans la grande cavité remplie de la solution de dialyse, soit, d'une façon moins traumatisante, à travers les téguments, ceux-ci baignant dans la solution d'électrodialyse, de même que l'électrode.

BOURGUIGNON et MOUNIER (1936) ayant observé au niveau de l'électrode de sortie (en l'occurrence la cathode) l'issue certaine de cations préalablement incorporés à l'organisme, il n'était peut-être pas sans intérêt de chercher à mettre en évidence la possibilité d'extraction d'ions sous l'action du courant galvanique,

(*) Travail reçu le 26 février 1958.

(**) Boursiers de la Fondation Lowell. M. Palmer. (New-York).

soit à travers les séreuses soit à travers les téguments. Les travaux de l'École italienne [SORRENTINO (1956)] étaient à ce sujet intéressants. Si, en particulier l'extraction d'anions du type SO_4^{--} , PO_4^{--} , d'acides fixes ou même d'ions H^+ était constatée, des conséquences thérapeutiques pourraient éventuellement en découler dans les états de choc ou dans les états de déséquilibre ionique avec acidose. Il deviendrait légitime d'envisager alors, par ce procédé, un moyen éventuel de modifier le pH sanguin. Aussi bien, en dehors de toute hypothèse sur le transit éventuel d'ions à travers l'organisme ou leur extraction sous l'action de l'électrodialyse, il n'était pas sans intérêt d'essayer de voir de quelle manière le pH du sang d'une part, le pH de la solution d'électrodialyse d'autre part, pouvaient varier pendant l'application d'une électrolyse par courant galvanique à un organisme sain ou malade.

I. — Techniques.

a) Matériel.

Nous avons opéré sur le lapin mâle, à jeûn depuis 24 heures, d'un poids moyen de 2,500 kg et anesthésié à l'uréthane (1 g par kg en solution à 20 p. 100 dans de l'eau tiédie — injection intra-péritonéale). Chaque lapin était hépariné au début de l'expérience (1/4 cm³ d'héparine dans une veine marginale de l'oreille). Pour chaque expérience, nous faisons un animal témoin et un animal essai.

Dans la première partie de nos expériences, nous avons expérimenté sur le lapin normal anesthésié. Dans la deuxième partie, sur des lapins en état d'acidose de choc, provoquée par garrottage serré bilatéral des deux membres postérieurs pendant 4 à 5 heures, sous anesthésie.

b) Courant.

Le courant galvanique était fourni par le rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT (LABORIT H. et G.) (1955) distribuant une intensité constante pendant un temps indéterminé (élimination de l'impédance propre à l'organisme vivant placé dans le circuit (*)). Nous avons toujours opéré avec des intensités allant de deux milliampères à cinq milliampères, le plus souvent 2 mA. Les temps de passage du courant variaient. Il semble que les meilleurs résultats aient été obtenus pour un temps de passage de une heure à une heure et demie, fractionné en périodes d'une demie heure.

c) Electrodes.

Nous utilisons comme électrodes deux plaques d'argent (titrant 84 p. 100) d'une surface de 35 cm² chacune. Ces plaques sont malléables et peuvent garder la forme qu'on leur donne. Avant chaque séance d'électrodialyse elles étaient chlorurées par passage d'un courant d'un milliampère pendant une heure dans un bain de chlorure de sodium isotonique.

(*) Le principe essentiel du montage de cet appareil est la quasi indépendance du courant anodique en fonction de la tension anodique, donc de l'impédance d'utilisation.

d) *Solutions d'électrolyse.*

Au cours de nos premiers essais, nous avons utilisé la voie transéreuse en plaçant une des électrodes dans la cavité péritonéale, après y avoir injecté soit une solution de glucose isotonique, soit une solution de Tyrode (pour petits mammifères [BELL (1952)]).

Par la suite, essayant la voie trans-tégumentaire, nous avons tout d'abord utilisé une solution de dialyse très proche de la solution de Ringer (KOLFF et Coll) (1956), puis une solution de bicar-



FIG. 1

Séreuse péritonéale. — Muscle sous-jacent.

bonate de soude très pur (Rhône-Poulenc) dans le but de mieux mettre en évidence le passage éventuel d'ions K^+ , et surtout des anions PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , etc.

e) *Montage.*

1. — Dans la première partie de nos expériences, nous avons utilisé la voie transéreuse en plaçant l'anode dans la cavité péritonéale du lapin préalablement remplie d'une solution glucosée ou de Tyrode (60 ml environ). La cathode était placée sur la nuque rasée de l'animal et le contact bien assuré à ce niveau par l'interposition d'une compresse imbibée d'eau physiologique.

2. — Par la suite, pour éviter une laparotomie à minima, toujours agressive, nous avons placé l'anode dans un bain de la solution électrolytique choisie où nous immergions les membres postérieurs préalablement rasés du lapin. La cathode est toujours placée sur la nuque rasée.

(L'étude, au galvanomètre à pointes exploratrices, des lignes de force de passage du courant dans l'animal nous a montré qu'avec ce dispositif le courant électrique rejoignait anode à cathode par le plus court chemin, comme toujours, c'est-à-dire en suivant les grosses masses musculaires lombaires, puis la face postérieure du thorax, et enfin la région nucale).

1 Mesures et prélèvements.

Une canule intra-carotidienne gauche, mise en place en début d'expérience, permet de prélever à intervalles réguliers du sang artériel pour effectuer les mesures du pH sanguin, faites dans

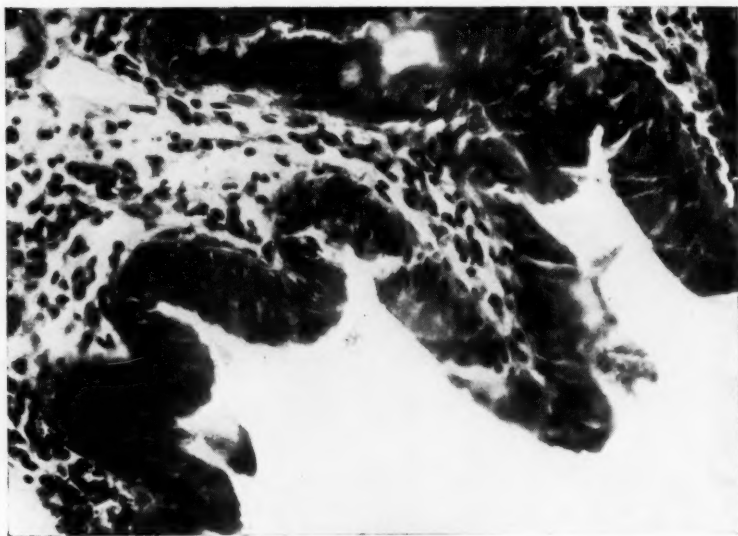


FIG. 2
Muqueuse intestinale.

la bande étalée à l'ionomètre électronique de Tacussel (électrode verre-calomel). Ces mesures ont toujours été effectuées par le même opérateur, après réétalonnage soigneux du pH pour chaque mesure, et à la température correspondant à la température du moment du lapin.

Si la perte sanguine, en volume, chez l'animal, s'avérait, au bout d'un assez grand nombre de prélèvements, un peu trop importante, son remplacement par injection intra-veineuse de Plas-magel, était assuré chez les deux lapins en expérience (témoin et essai) à la fois.

Les pH de la solution électrolytique étaient mesurés dans les mêmes conditions.

La température buccale du lapin était notée toutes les heures.

Enfin, le rythme respiratoire était mesuré tous les quarts d'heure à l'aide d'un chronomètre.

Les urines des lapins ont été prélevées par sonde urétrale à demeure mise en place au début de l'expérience et laissée pendant toute sa durée. Dans le sang et les urines, prélevées avant, pendant et après la polarisation électrolytique, des dosages des ions K^+ , Na^+ , Cl^- , et la recherche des anions SO_4^{4-} , PO_4^{3-} ont été faits. Il en a été de même dans les liquides d'électrolyse utilisés.

(Techniques : K, Na : Photomètre à flamme, Cl^- : Méth. Laudat — SO_4^{4-} : Néphélométrie — PO_4^{3-} : Colorimétrie).

Malheureusement, il ne nous a pas toujours été possible de réaliser dans tous les cas des bilans ioniques complets, ce qui ne permet qu'une comparaison partielle avec les sens de variation des pH. Enfin, dans deux cas, des prélèvements de péritoine et d'intestin ont été pratiqués après expérimentation et soumis à l'examen histologique (fig. 1 et 2). Dans deux cas nous avons cherché à mettre en évidence des phénomènes d'électroosmose éventuelle, en observant par l'intermédiaire d'un tube 1/2 capillaire les variations du niveau du bain d'électrodialyse (2^e série d'expériences, transcutanées). Nous n'avons pas observé de variations nettes.

II. Résultats.

Nous groupons nos résultats en quatre chapitres.

— Le chapitre I se réfère aux électrodialyses *transpéritonéales* réalisées sur des animaux normaux. Il se subdivise en deux paragraphes, selon que le liquide d'électrodialyse utilisé est le glucose isotonique ou le liquide de Tyrode. Pour chaque paragraphe nous donnons un tableau général mettant en évidence, pour chaque expérience, le pH initial et le pH final de la solution d'électrodialyse utilisée, l'intensité utilisée, la durée de polarisation, les valeurs successives du pH sanguin et de la solution observés, la température de la solution, de l'animal, le rythme respiratoire maximum observé chez l'animal, la diurèse, enfin la durée de la survie après l'agression importante que représente pour un petit mammifère aussi fragile que le lapin une expérimentation de 6 à 8 heures de cet ordre... Nous donnons aussi un graphique comparatif des courbes de variations des pH sanguins et des pH de solution d'électrodialyse en fonction du temps, pour chaque animal. Un simple examen de l'allure de ces courbes permet d'apprécier en gros le sens de la variation du pH chez les animaux en essai et chez les animaux témoins.

Enfin, nous avons fait une courbe des variations moyennes des pH en fonction du temps, résultat des moyennes arithmétiques faites sur les différents pH sanguins et de la solution, aux mêmes temps, pour le total des expériences envisagées.

Les courbes des pH moyens synthétisent bien le sens de variation des pH sous électrodialyse ou sans électrodialyse.

— Le Chapitre II se réfère aux électrodialyses *transcutanées* réalisées sur des animaux en *acidose de choc par garrot*. Il se subdivise lui aussi en deux paragraphes, suivant que le liquide d'électrodialyse utilisé a été le liquide type Ringer ou la solution de bicarbonate de soude pur. Pour chaque paragraphe nous donnons ici encore un tableau général mettant en évidence les variations constatées, un graphique comparatif des courbes de variation des pH sanguins et des solutions électrolytiques utilisées en fonction du temps, et enfin une courbe des variations moyennes du pH en fonction du temps, pour le total des expériences.

— Le Chapitre III expose les variations du rythme respiratoire en fonction du temps, chez les lapins en expérience et chez les lapins témoins. Les variations sont présentées sous forme de courbe donnant les moyennes arithmétiques des valeurs du rythme respiratoire en fonction du

TABLEAU I

Polarisation anodique par électrolyse transpéritonéale ; Liquide de dialyse : Glucose isotonique.

Date	Nu- méro Lapin	Temp. solu- tion	pH initial solu- tion	pH final solu- tion	Inten- sité uti- lisée	Durée Polar- isation	Variation des pH sanguins	Variation des pH solution électrolyse	Rythm. resp. max.	Temp. Lapin	Diu- rèse	Survie	Observation
4-XI 1957	Sans numéro	37°	6,2	7,07	1 m A	2 h	7,35-7,34- 7,28-7,25	7,20-7,17-7,19- 7,15-7,05-7,07	"	"	"	Non	
6-XI 1957	Essai 131	37°	6	7,16	2 m A	2 h 10	7,30-7,20- 7,25	7,28-7,18-7,19- 7,11-7,16	44	34°	Rare	Oui	
	Témoin 141	37°	6	7,10	"	"	7,28-7,28- 7,22	7,28-7,22-7,28- 7,19-7,06-7,10	44	32°	Abon- dante	Oui	

temps. Nous présentons 4 courbes, correspondant deux par deux (essais, témoins) aux expériences d'électrodialyses transpéritonéales ou transcutanées.

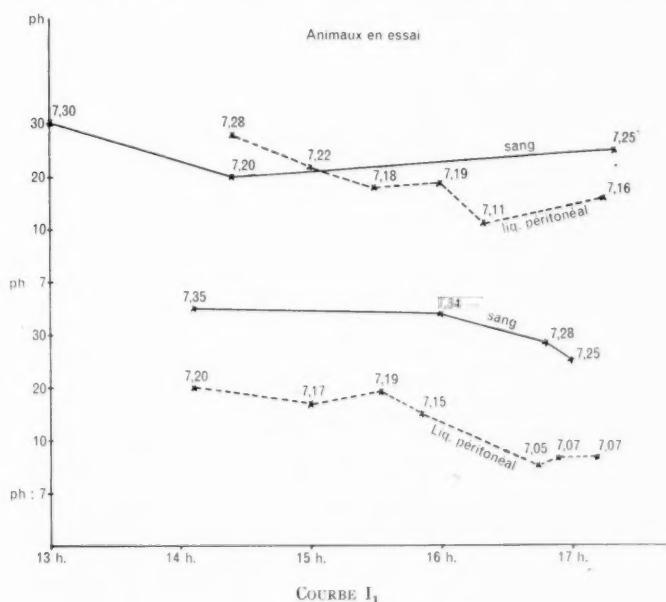
— Le chapitre IV traite des bilans ioniques que nous avons pu faire. Les résultats sont groupés sous forme d'un grand tableau récapitulatif donnant les taux ioniques recherchés avant ou après l'électrodialyse.

— Enfin, un dernier paragraphe rend compte de l'examen histologique des viscères soumis à l'électrodialyse transpéritonéale.

A. Chapitre I.

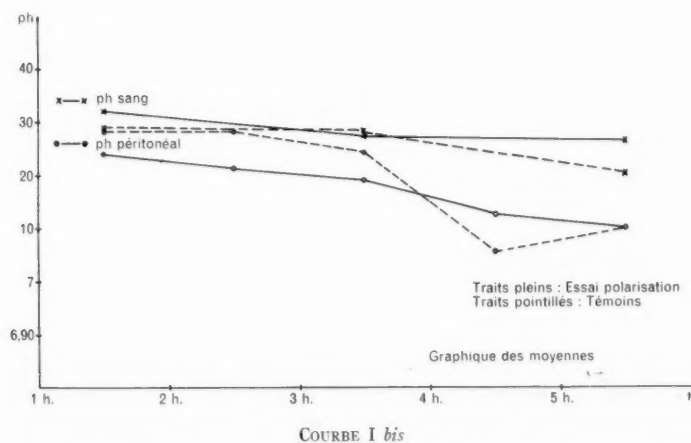
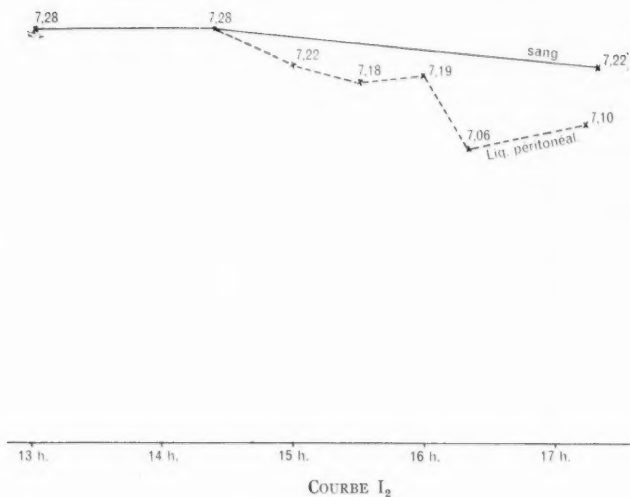
Paragraphe I.

Le tableau I, comme les courbes I et I bis, met en évidence une baisse finale plus grande des pH sanguins des témoins que des animaux en essai. Comme on le



remarque sur le tableau des bilans ioniques (*in fine*), il y a eu extrusion du Na et du K dans le liquide de dialyse péritonéale, ce qui est bien connu avec le glucose intrapéritonéal [LABORIT et coll.] (1957)]. On réalise ainsi un désodage et un « désalage » plus ou moins important. Il est à remarquer cependant que le désodage a été moindre chez l'animal sous courant galvanique que chez le témoin.

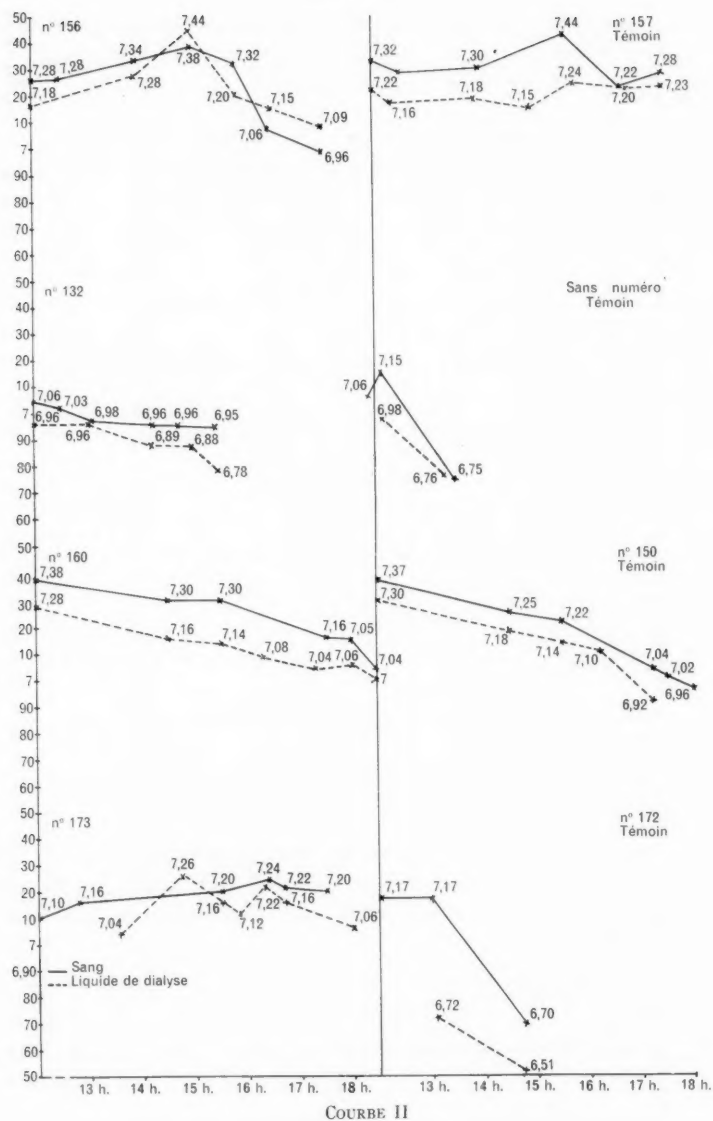
Animal témoin



Courbes I₁, I₂ et I bis. — Polarisation sous courant anodique ; solution glucosée isotonique intra-péritonéale.

TABLEAU II
Polarisation anodique par électrolyse transpérionale : Liquide de dialyse : Solution de Tyrode.

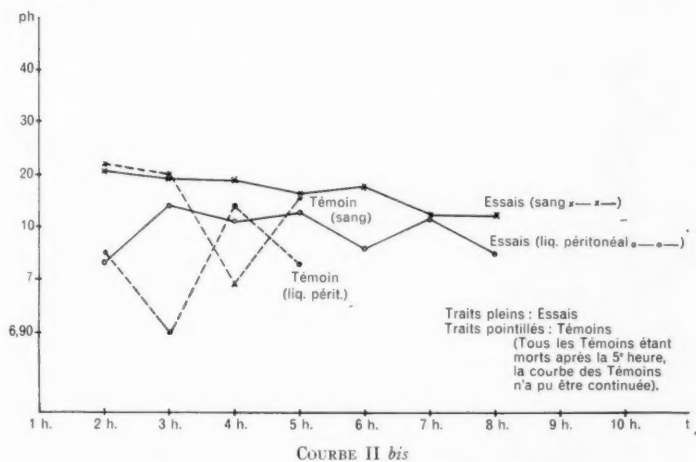
Date	Nu- méro Lapin	Temp. solu- tion	pH initial solu- tion	pH final solu- tion	Inten- sité uti- lisée	Durée pola- ri- sation	Variation des pH sanguins	Variation des pH solution	Rythm. resp. max.	Temp. inf. Lapin	Diu- rèse	Survie	Observations
8-XI 1957	173 Essai	37°	7,85	7,06	5 m A	4 h	7,10-7,15- 7,20-7,24- 7,22-7,20	7,04-7,26-7,16- 7,12-7,22-7,16- 7,06	34	27°	Abon- dante	Oui	1 ^{er} essai d'inten- sité a été tenté en fin d'expérience à 8 m A
	172 Témoin	37°	7,85	6,51	"	"	7,17-7,17- 6,70	6,72-6,51	32	27°5	Rare	Mort à la 2 ^e h	
12-XI 1957	160 Essai	37°	8,32	7,00	2 m A	5 h 30	7,38-7,30- 7,16	7,28-7,16-7,14- 7,08-7,04	34	28°	Moy.	Oui	Essai de polarisa- tion cathodique en fin d'exp.
	150 Témoin	37°	8,32	6,92	"	"	7,37-7,25- 7,22-7,02- 6,96	7,30-7,18-7,14- 7,08-6,92	46	28°	Moy.	Mort à la 5 ^e h	
14-XI 1957	132 Essai	36°	7,17	6,78	2 m A	3 h 30	7,08-7,03- 6,98-6,96- 6,95	6,96-6,80-6,88- 6,78	60	27°	Rare	Décès en fin des jours d'exp.	Était resté à jeun les jours précé- dents.
	Sans Témoin	36°	7,17	6,76	"	"	7,06-7,15- 6,75	6,98-6,96-6,76	30	28°	Rare	Mort à la 2 ^e h	
18-XI 1957	156 Essai	37°	7,88	7,09	5 m A	6 h 15	7,26-7,28- 7,34-7,38- 7,32-7,06- 6,96	6,84-7,18-7,28- 7,44-7,20-7,15- 7,09	120	35°	Moy.	Oui	Polarisation trop longue.
	137 Témoin	37°	7,88	7,23	"	"	7,30-7,32- 7,28-7,30- 7,44-7,24- 7,28	7,22-7,16-7,18- 7,15-7,24-7,22- 7,23	90	35°	Moy.	Oui	



Paragraphe II.

Les valeurs finales des pH sanguins du Lapin en expérience se révèlent, dans tous les cas sauf un, plus hautes que les valeurs du pH sanguin des témoins (voir tableau II).

Dans les cas des Lapins n° 156 (essai) et 137 (témoin) il est hors de doute que la durée de l'électrodialyse a été beaucoup trop importante, pour une intensité sans doute trop élevée. La quantité totale d'électricité ainsi utilisée paraît avoir été trop grande. On note d'ailleurs que c'est pendant les premiers moments de l'électrodialyse que les pH sanguins s'élèvent le plus.



Courbes II et II bis. — Solution de Tyrode intrapéritonéale.

Le Lapin n° 132 avait un pH sanguin déjà bas au départ de l'expérience (7,08). Ceci est sans doute dû à un jeûne de plusieurs jours avant l'expérience. Cela est aussi peut-être une des causes de la non-survie de cet animal. Notons que trois animaux témoins sur quatre sont morts en fin d'expérience, pour un animal essai sur quatre seulement. L'examen du graphique comparatif des courbes de variation des pH en fonction du temps parle dans le même sens que le tableau II (courbe II).

Pour le graphique des moyennes (courbe II bis), l'attention est attirée par l'aspect symétrique et balancé, « en miroir », des variations des pH de la solution de dialyse intra péritonéale et des pH du sang, aussi bien chez le témoin que chez l'essai : lorsque le sang va vers l'acidose, la solution de dialyse va vers l'alcalinité et réciproquement lorsque le sang remonte vers l'alcalinité, le pH de la solution de

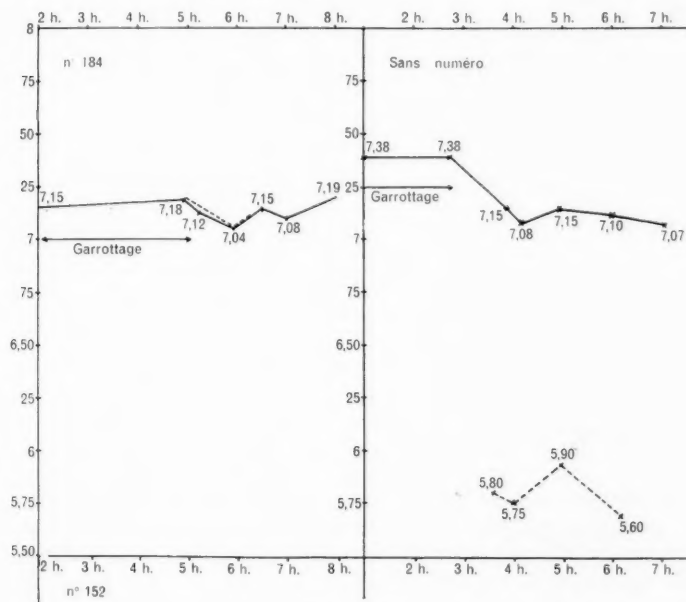
TABLEAU III
Polarisation anodique par électrolyse transcutanée, sur animal acidotique (garrois). Bain de dialyse : Ringer.

Date	Nu- méro Lapin	Durée garrot	pH initial solu- tion	pH final solu- tion	Inten- sité uti- lisée	Durée polari- sation	Variation des pH sanguins	Variation des pH du bain	Rythm, resp. max.	Temp. mini. Lapin	Diu- rèse	Survie	Observations
1957 21-XI	184	5 h 20	7,20	7,21	2 m A	1 h (en 2 fois)	7,15-7,18- 7,12-7,04- 7,10-7,15- 7,08-7,19	7,20-7,12-7,20- 7,21	28	26°	Moy.	Oui	
25-XI 1957	152 Essai 153. Ténoim	4 h 20 4 h 20	7,34 »	7,30 »	2 m A »	2 h »	7,29-7,10- 6,96-7,14- 7,12-7,24 7,22-6,84	7,34-7,26-7,26- 7,30 »	44 32	32° 32°	Moy. Moy.	Oui Mort	
28-XI 1957	A. Essai B. Ténoim	4 h 4 h	7,98 »	7,88 »	2 m A »	4 h »	7,30-7,20- 7,06-7,03- 7,04-7,06- 7,10-7,01 7,10 7,29-7,16- 6,90-6,82	7,08-7,05-7,05- 7,38-7,15-7,70- 7,82-7,88 »	50 70	34° 35°	Moy. Moy.	Mort Mort	
3-XII 1957	Sans nu- méro	4 h	5,80 puis 9,80 (voir observa- tion)	5,60 puis 9,40	2 m A	2 h 45 en 3 fois	7,38-7,37- 7,28-7,15- 7,08-7,15- 7,10-7,07- 7,07-6,88- 7,01	5,80-5,75-6,90- 5,60-9,80-9,60- 9,40	60	30°		Oui	On modifie inten- tionnellement le pH de la solution du bain, en cours d'expérience, en ajoutant de la potasse.

dialyse tend vers l'acidose. Mais ces variations en sens opposé sont beaucoup plus brutales et marquées chez les témoins que chez les Lapins en électrodialyse. Il semble que chez ceux-ci le passage du courant pourrait atténuer l'amplitude des variations des pH. Ce fait, joint à une survie plus fréquente chez les animaux sous électrodialyse, nous semble présenter un certain intérêt. Nous en discuterons plus loin.

B. Chapitre II.

Il s'agit ici des tentatives d'électrodialyse transcutanée sur animaux acidiques, après la création d'un choc par garrot.



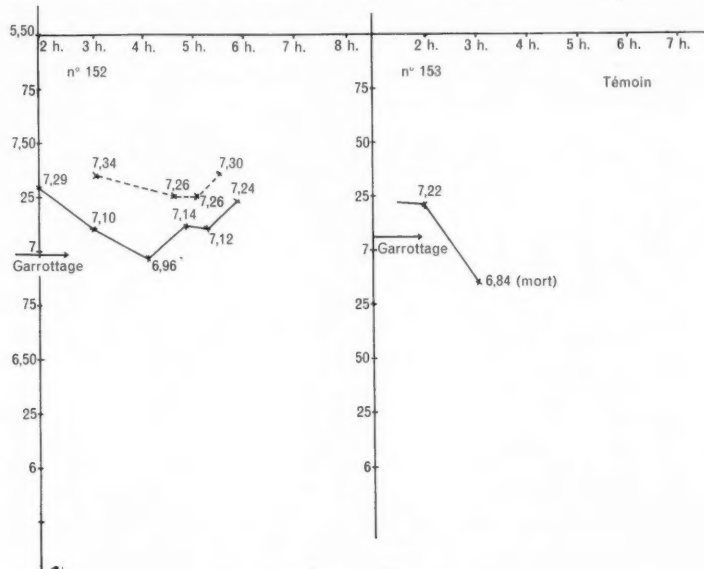
COURBE III₁

Paragraphe I.

Notons tout d'abord que la durée moyenne de garrotage bilatéral utilisé (quatre heures) ne laisse normalement aucun espoir de survie chez les animaux ainsi traités. Cependant nous avons observé plusieurs cas de survie, dont l'un de plus de 24 heures, chez les animaux traités, et aucun chez les témoins, tous morts

en fin d'expérience. Peut-être s'agit-il d'une coïncidence, le nombre total de nos expériences n'étant pas assez élevé pour exclure cette éventualité.

Le tableau III, comme le graphique comparatif des courbes des variations des pH, montre bien l'évolution du pH sanguin sous garrottage : après une baisse assez lente et minime tant que les garrots sont en place, il y a à la levée de ceux-ci un effondrement brutal des valeurs du pH vers l'acidose. Puis, plus ou moins



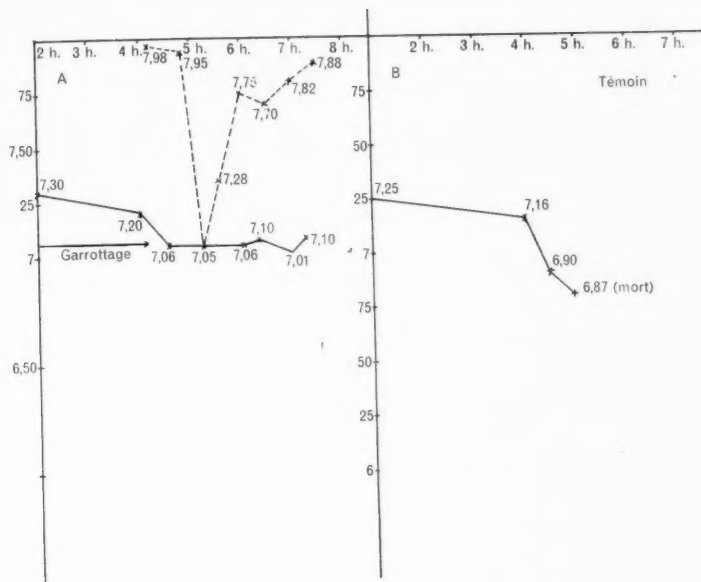
COURBE III₂

lentement, il y a une remontée. C'est du moins ce que nous avons observé sous électrodialyse, alors que les deux animaux témoins de cette série (sous liquide de Ringer) n'ont pas amorcé de remontée. Leur mort est intervenue d'ailleurs trop vite pour permettre de multiplier chez eux les mesures des pH sanguins (choc « par levée de garrot »). La valeur du pH des bains d'électrodialyse s'est abaissée nettement dans l'ensemble.

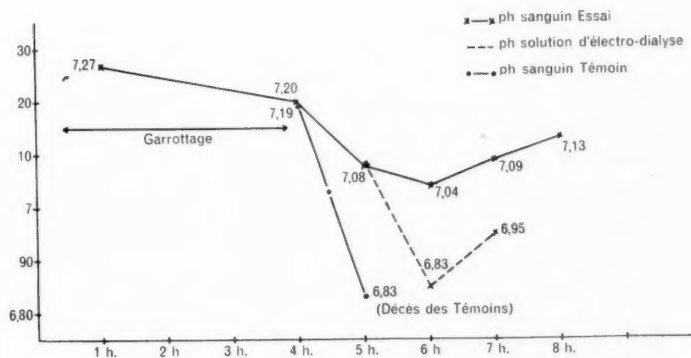
La courbe des moyennes des pH (courbe III *bis*) objective nettement la différence d'évolution chez les témoins et chez les Lapins essais.

Paragraphe II.

Nous avons utilisé dans cette série, comme liquide d'électrodialyse, le bicarbonate de soude très pur, pour faciliter la mise en évidence éventuelle du passage



COURBE III₃



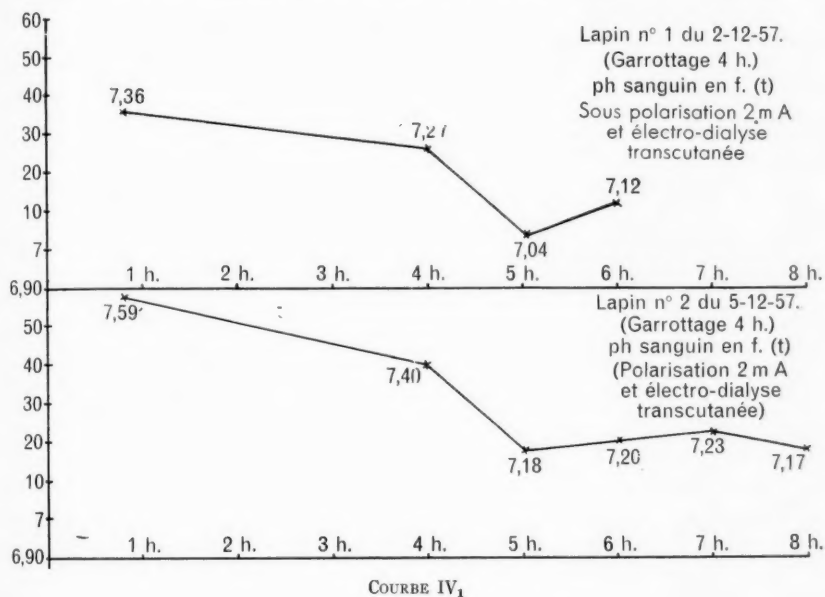
COURBE III bis

Courbes III₁, III₂, III₃. — Variations des pH sanguins sous électrodialyse transcutanée avec solution de Ringer.

TABLEAU IV
Polarisation anodique par électrolyse transcutanée, sur animal acidotique (garrot)
Bain de dialyse : Bicarbonate de Soude.

Dates	Nu- méro Lapin	Durée garrot	pH initial bain	pH final bain	Inten- sité uti- lisée	Durée polar- isation	Variation des pH sanguins	Variation des pH du bain	Rythm. resp. max.	Temp. min Lapin	Diur- èse	Survie	Observations
1957 2-XII	1 Essai	4 h	8,45	8,40	2 m A	45 min	7,36-7,27- 7,04-7,12	8,45-8,40	48	29°	Moy.	Mort 6 ^e h	Asubiaccidentel- lement une com- pression thorac. per-expériment.
	2 Témoin	4 h	"	"	"	"	7,38-7,35- 7,18-7,19- 7,02-7	"	60	28°	id.	Mort 8 ^e h	
1957 5-XII	1 Essai	4 h	8,40	8,50	2 m A	1 h	7,50-7,40- 7,18-7,20- 7,23-7,17	8,40-7,80-8,45- 8,50	48	25°	Moy.	Oui	
	2 Témoin	4 h	8,45	8,45	"	"	7,65-7,19- 6,90-7,10- 7,07-7,12	8,45-8,45-8,45	48	25°	id.	Oui	Essai de plongée des membres pos- térieurs du té- moïn dans solu- tion sans courant.
1957 9-XII	Isolé Essai	4 h 30	8,14	8,30	2,5 m A	1 h 15	7,36-7,17- 6,98-7,16- 7,32-7,24	8,14-8,28-8,25- 8,30	100	32°	Moy.	Oui	On trouve des ions SO ₄ ²⁻ et Po ₄ ³⁻ dans le liquide d'électrolyse.
12-XII 1957	146 Essai	4 h 30	"	"	3 m A	1 h	7,44-7,19- 7,24	"	45	"	Moy.	Oui	Expérimentation incomplète (pH des solutions non mesuré).
	122 Témoin	4 h 30	"	"	"	"	7,53-7,45- 7,17	"	48	"	id.	Oui	

dans celui-ci des anions SO_4^{4-} et PO_4^{4-} , qui n'y sont pas ou y sont très peu présents à l'état normal (voir composition centésimale du bicarbonate de soude pur). Nous ne croyons pas, par ailleurs, par cette utilisation, avoir facilité les phénomènes d'électrodialyse. Les résultats obtenus avec les solutions du type Ringer nous paraissaient meilleurs. Mais il ne manquait pas d'intérêt de tenter une électrodialyse en milieu fortement alcalin, puisque aussi bien ce que nous cherchons à



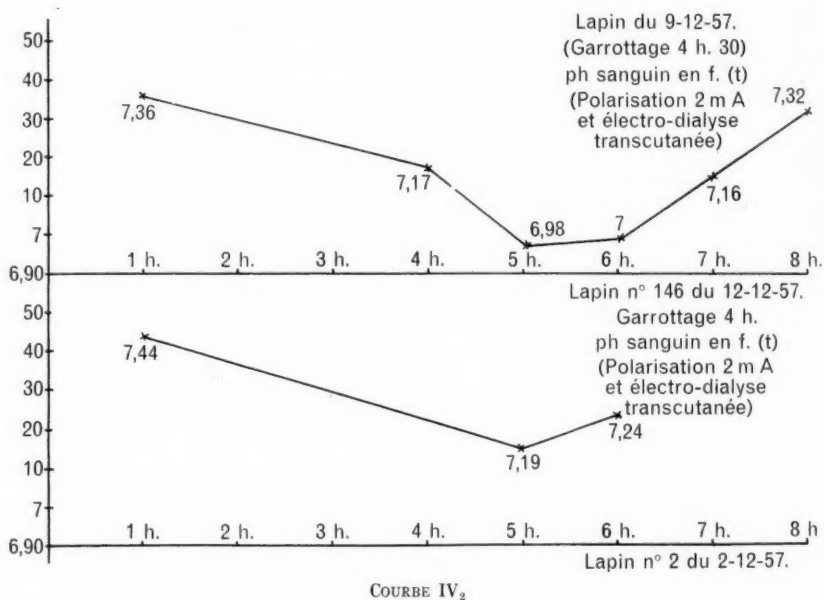
éliminer dans un organisme en acidose, ce sont des radicaux acides et des ions H^+ . Notons tout de suite que les résultats sur ce chapitre ne sont pas nets du tout. Nous avons bien observé, dans un cas, la présence d'anions SO_4^{4-} et PO_4^{4-} dans le bain de dialyse post-opératoire, mais, outre que cette recherche et cette trouvaille uniques sont nettement insuffisantes, leur taux semble bas et peu démonstratif. D'autre part, les pH post-opératoires de la solution d'électrodialyse (voir tableau IV) n'ont pas toujours et univoquement évolués vers l'acidité.

Cependant, les pH sanguins des essais semblent, de leur côté, avoir une tendance plus nette à la remontée vers un chiffre normal que les pH des témoins. Les graphiques des courbes comparatives semblent plutôt montrer un bénéfice

pour les animaux sous électrodialyse que pour les animaux témoins. Il en est de même pour la courbe des moyennes (courbe IV *bis*).

C. Chapitre III.

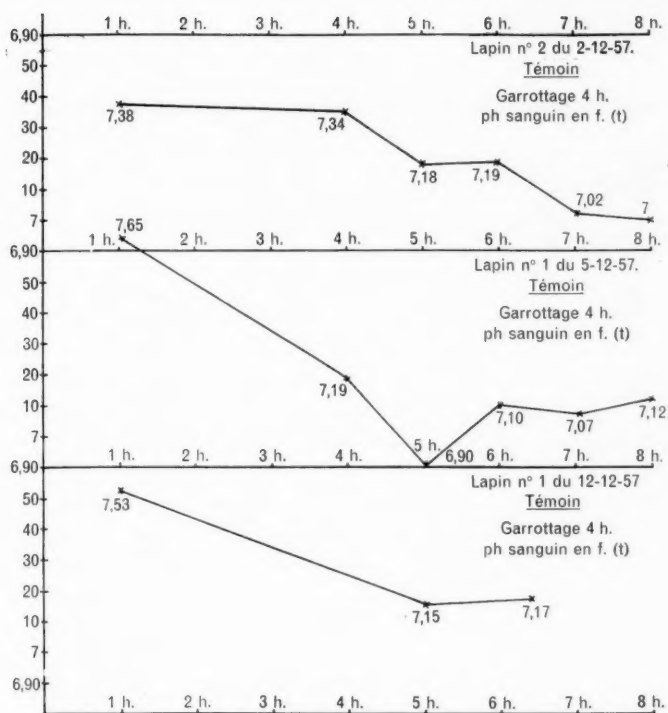
Il s'agit des moyennes des variations du rythme respiratoire per-expérimental, en fonction du temps, chez les animaux en essai et chez les animaux-témoins.



La courbe V met en évidence ces variations dans le cas de l'électrodialyse intra-péritonéale, et la courbe V *bis* dans le cas de l'électrodialyse transcutanée chez des animaux garrottés.

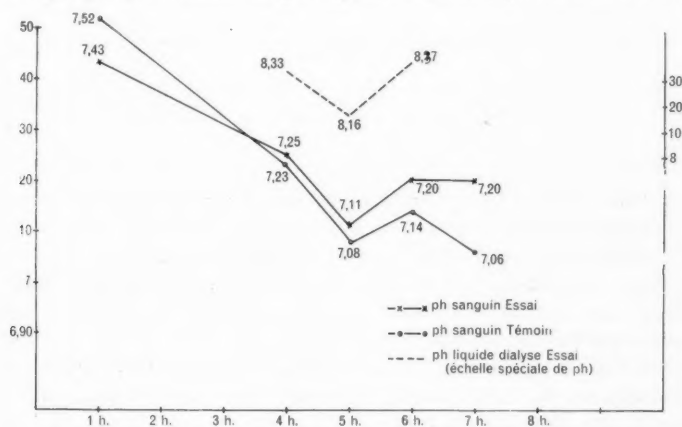
Dans les deux cas, il est impossible de ne pas être frappé par l'accélération du rythme respiratoire des animaux-essais par rapport au ralentissement (plus net chez les Lapins garrottés, moins net chez les autres) de ce même rythme chez les animaux-témoins.

Compte tenu de l'importance de la ventilation dans la lutte contre l'acidose et dans la régulation de l'équilibre acido-basique (11), il est probable que la meilleure conservation d'un pH sanguin relativement plus élevé chez les animaux



COURBE IV₃

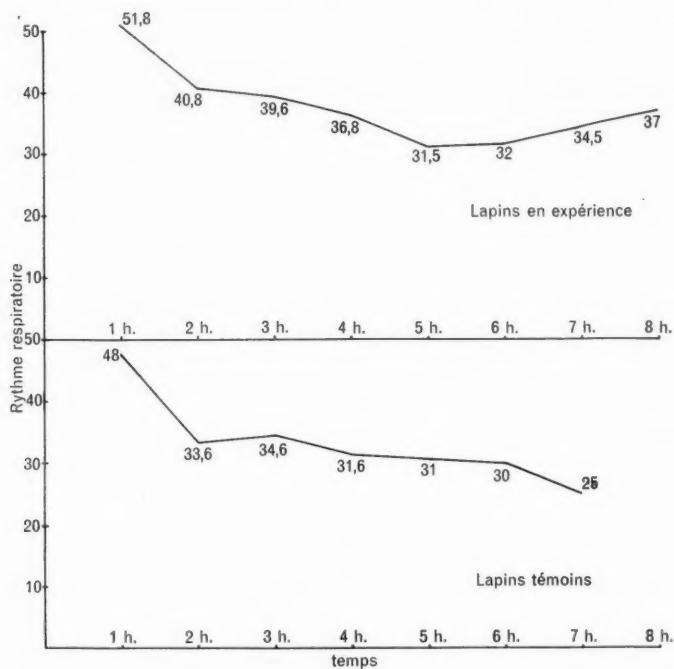
Courbes IV₁, IV₂, IV₃. — Variations des pH sanguins sous électrodialyse transcutanée avec garrot.



COURBE IV bis

Courbes IV bis. — Moyennes des pH avec et sans électrolyse transcutanée (CO₂HNa).

sous électrodialyse trouve là une partie de sa raison d'être... Nous en discuterons plus loin.



Courbes V. — Variation moyenne du rythme respiratoire en fonction du temps, chez les animaux soumis à une électrodialyse intra-péritonéale et chez les animaux témoins (pas de garrotage).

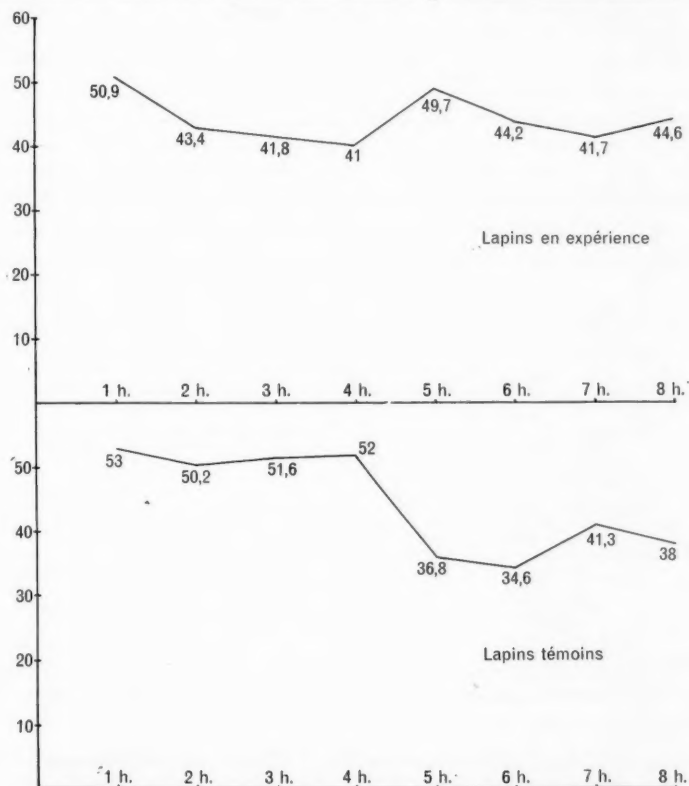
D. Chapitre IV.

Il s'agit de quelques bilans ioniques que nous avons pu pratiquer.

Le Tableau A expose les taux de sodium et de potassium trouvés dans la solution glucosée intra-péritonéale d'électrodialyse de la première série d'expériences. Il n'est pas étonnant d'y découvrir du potassium et encore plus de sodium : cette méthode de désodage est utilisée en chirurgie expérimentale, en chirurgie cardiaque à cœur ouvert sous arrêt cardiaque en particulier, chez le chien, par l'un de nous, depuis déjà longtemps (LABORIT et coll.) (1957). Notons cependant que les taux de Na et de K intra-péritonéaux sont plus bas chez l'animal sous électrodialyse que chez l'animal témoin.

Le tableau B rend compte des ionogrammes dans les cas d'électrodialyse intrapéritonéale pratiquée avec du liquide de Tyrode.

Dans le liquide d'électrodialyse, nous observons d'une façon habituelle un moindre taux de K et de Na chez l'animal essai que chez l'animal témoin.



Courbes V bis. — Variation moyenne du rythme respiratoire en fonction du temps, chez les animaux soumis à une électrodialyse transcutanée et chez les animaux témoins (après garrotage bilatéral des membres postérieurs pendant quatre h).

Dans les urines, par contre, les résultats ne sont pas homogènes : dans 50 p. 100 des cas la kaliurie et la natriurie des animaux essais sont moins élevées que celles des animaux témoins. Il faut ajouter que le manque de bilan sanguin dans tous les cas empêche de juger de la destinée probable du K et du Na. Il en est de même

TABLEAU V

A. *Electrodialyse intra-péritonéale. Liquide : Glucose isotonique.*

Date		Liquide de dialyse				Observations
		Avant		Après		
		K	Na	K	Na	
6-11-57	Essai	o	o	116 mg ⁰ / ₁₀₀	2,55 g ⁰ / ₁₀₀	Rivalta +
	Témoin	o	o	220 mg ⁰ / ₁₀₀	3,25 g ⁰ / ₁₀₀	Rivalta —

B. *Electrodialyse intra-péritonéale. Liquide : Solution de Tyrode.*

Date	Animal	Liquide de dialyse				Urines				Observations
		Avant		Après		Avant		Après		
		K	Na	K	Na	K	Na	K	Na	
		mmg	g	mmg		g ⁰ / ₁₀₀		⁰ / ₁₀₀		
8-11-57..	173 Essai	400	3,55	220	2,60	3,10	1,05	2,40	1,05	Volume urine : 28 cm³
	172 Témoin	400	3,55	700	2,70	3,10	1,05	5,70	2,20	Volume urine : 4 cm³
12-11-57..	160 Essai	400	3,55	110	2,50	7,70	1,70	8,90	1,02	Volume urine : 6 cm³
	150 Témoin	400	3,55	120	3,05	—	—	3,90	0,97	Volume urine : 7 cm³
14-11-57..	132 Essai	400	3,55	343	3,40	—	—	2,75	1,90	Bilan urine incomplet
	Témoin	400	3,55	595	3,50	—	—	4,75	2,80	Bilan urine incomplet
18-11-57..	156 Essai	400	3,55	288	3,80	—	—	2	5,50	Bilan urine incomplet
	137 Témoin	400	3,55	200	3,05	—	—	1,60	3,80	Bilan urine incomplet

C. *Réserve alcaline observée.*

Date	Animal	Avant Polar.	Après Polar.	Observations
18-11-57	156 Essai	30 vol.	14,5 vol.	Sous Tyrode intra-péritonéal
	137 Témoin	35 vol.	31 vol.	Sous Tyrode intra-péritonéal

pour la réserve alcaline, que nous n'avons que dans un seul cas (Lapins n° 156 et 137 du 18 nov. 1957). Il est vrai que dans ce cas-là, justement, la baisse plus importante de la R. A. après polarisation chez l'animal essai que chez l'animal

témoin semble aller dans le sens à prévoir en regard des natriuries et kaliuries observées : il est probable que celles-ci sont dues à la nécessité d'une plus grande excrétion chlorée par les reins pour compenser l'acidose métabolique mise en évidence par la réserve alcaline basse (Tableau C). N'oublions pas qu'il s'agit aussi, dans ce cas, d'une expérience de polarisation qui a été beaucoup trop longue et que cette acidose métabolique qui perturbe tellement l'ionogramme semble être apparue tardivement pendant l'expérience, à partir de la quatrième heure d'électrodialyse, alors que dans la première partie de l'expérience, les variations du pH vers l'acidose ont été moins importantes. Le bilan ionique que nous exposons ici ne peut évidemment rendre compte que de l'ensemble (voir plus haut, tableau II et courbes II et II bis).

En ce qui concerne l'état histologique des viscères qui ont baigné dans le liquide d'électrodialyse et qui ont été soumis au passage du courant, l'examen anatomo-pathologique qui a été pratiqué sur des prélèvements du péritoine et d'intestin du lapin n° 173, semble montrer une conservation de l'architecture normale. Pour l'intestin, on note une conservation totale de l'architecture de la muqueuse, il existe une très légère congestion du chorion avec quelques phénomènes diapédétiques, pas d'altération de la musculature. Il en est de même au niveau de la doublure musculaire de la séreuse péritonéale pour le péritoine pariétal qui, chez le lapin, est intimement doublé d'une couche musculaire pariétale importante. Les faisceaux musculaires y sont d'aspect normal dans leur ensemble, avec quelques rares plages de myolyse. Phénomènes congestifs limités à la présence de nombreux polynucléaires dans certains capillaires (*).

III. — Discussion.

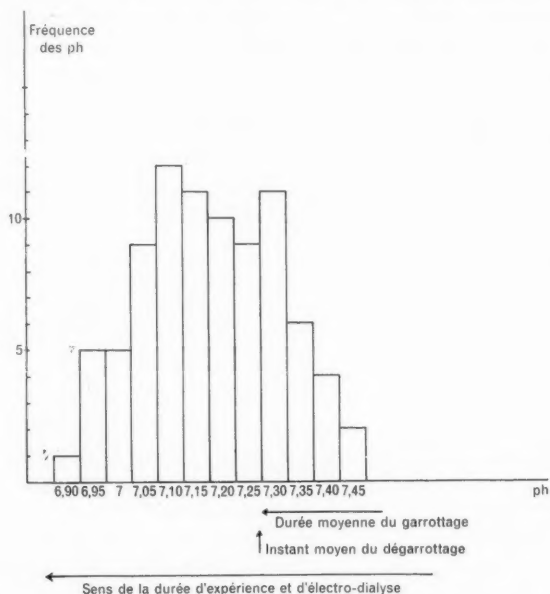
L'extraordinaire complexité des problèmes multiples posés par des essais d'électrodialyse sur un organisme vivant supérieur, tant sur le plan physico-chimique strict (intensité et f.é.m. à utiliser, limites, etc...) que sur le plan biologique (métabolisme cellulaire des tissus soumis à l'épreuve, etc...) est telle qu'il est illusoire, après des expériences si peu nombreuses et si peu « systématisées », de vouloir tirer des conclusions et même de tenter d'épuiser la liste des difficultés diverses et des contradictions que l'on peut rencontrer.

Nous nous limiterons à évoquer quelques réflexions qui nous ont été suggérées par le déroulement de ces expériences.

a) *Il nous semble, d'une façon générale, que la valeur du pH sanguin des animaux traités est restée plus proche de la normale que celle du pH sanguin des animaux témoins.* Un plus grand nombre d'expériences serait, à cet égard, plus convaincant, mais néanmoins l'aspect général des courbes obtenues en fonction du temps incline à admettre ce résultat.

(*) Nous adressons nos remerciements à M. le Médecin-Chef de la Marine BOURGOIN, spécialiste des Hôpitaux Maritimes, et à M. le Médecin-Commandant BERNARD, agrégé du Val-de-Grâce, qui ont bien voulu examiner nos coupes histologiques.

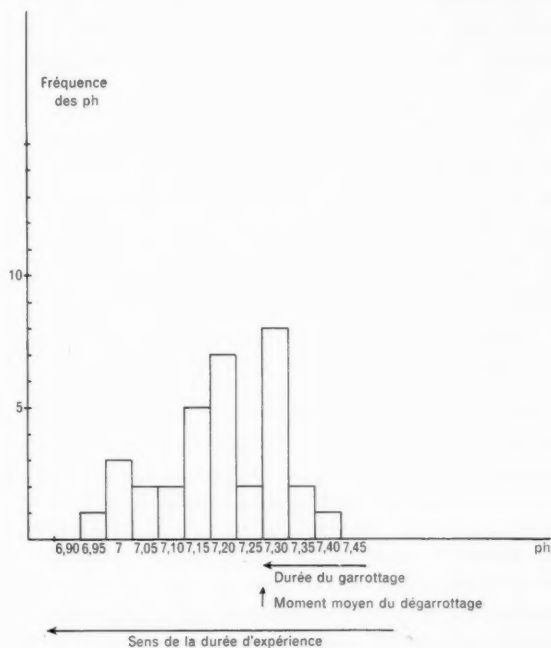
Quelle est la valeur de la mesure de nos pH ? Les précautions que nous avons déjà signalées au début de ce travail, si elles ne nous mettent pas à l'abri de tout reproche, nous assurent cependant que, en général, les mesures effectuées, toujours dans les mêmes conditions, sont valables. Nous avons par la suite fait les moyennes arithmétiques de nos résultats. Ceci nous a permis d'établir les courbes de variation moyenne des pH sanguins, et des pH des solutions en fonction du temps (Courbes I bis, II bis, III bis, IV bis). Ces moyennes sont-elles valables ? Il s'agit de moyennes arithmétiques non pondérées. Nos résultats n'étant pas extrêmement nombreux, il



Courbe VI. — Distribution moyenne des pH sanguins. Population des lapins. Essais.

nous a été commode de calculer ces moyennes arithmétiques sans être obligés de les réduire en classes. Il est probable que ces moyennes seront d'autant plus dignes de créance que la distribution des valeurs qui leur ont donné naissance se rapprochera d'une distribution habituellement normale dans une collectivité de valeur homogène, une distribution à type de courbe en cloche. Nous avons établi cette courbe de distribution (courbe VI). Son allure générale est bien, du moins pour les lapins-essais, celle d'une courbe en cloche. On retrouve néanmoins, sur les deux courbes (témoin et essai) un clocher auxiliaire du côté du pH un peu élevé. C'est l'aspect d'une courbe bimodale. Nous pensons que l'existence de ce deuxième clocher est due au fait que nous calculons cette courbe sur deux séries hétérogènes mélangées, la première série intéressant des animaux normaux, simplement anesthésiés, et la seconde série intéressant des animaux garrottés pendant

quatre heures et présentant au moment de l'ablation des garrots un choc « par levée de garrot » avec acidose brutale, chute du pH sanguin abrupte, suivie d'une remontée soudaine. Il n'en existe pas moins que l'allure générale de ces deux courbes de distribution des pH sanguins, lorsqu'on les compare l'une à l'autre, est éloquente, et que l'équilibre ionique du sang des animaux traités par électrodialyse se tient beaucoup plus haut vers l'alcalinité et présente une allure beaucoup moins irrégulière que celui des animaux témoins. La « tenue » du pH sanguin des animaux traités à des



Courbe VII. — Distribution moyenne des pH sanguins.
Population des lapins-témoins (sans électrodialyse).

valeurs élevées est beaucoup plus grande que celle des témoins. Bien entendu, il serait intéressant d'étudier ces variations de distribution numérique par rapport au temps. La représentation graphique simple n'en est pas possible. Nous avons cependant indiqué symboliquement, sous l'échelle des abscisses, le sens de la durée et le moment moyen des dégarrotages. Il n'en reste pas moins que le parallélisme de nos courbes et leur congruence générale avec les résultats des courbes de distribution des pH sanguins semblent impliquer que les moyennes arithmétiques ainsi exposées possèdent une certaine valeur.

b) *Parmi ces courbes, il en est une qui nous semble présenter un intérêt particulier. C'est la courbe II bis, courbe moyenne des pH sanguins et des pH de solution d'électrodialyse et de dialyse chez des essais et des témoins. Il s'agit d'électrodialyse sous liquide de Tyrode par voie intra-péritonéale. Chez les deux animaux, témoins et essais, l'existence d'une dialyse péritonéale importante n'est pas douteuse, dialyse péritonéale dont on connaît les effets. Mais chez l'animal essai il s'y combine l'action de l'électrolyse. Or, l'examen du graphique montre un « balancement » des valeurs du pH moyen, assez remarquable : lorsque le pH sanguin descend vers l'acidose, le pH de la solution de dialyse remonte, et vice versa, cela aussi bien chez les témoins que chez les essais. Mais cette image « en miroir » est beaucoup plus amortie, d'amplitude beaucoup moins grande chez les essais dont la dialyse péritonéale se poursuit sous courant galvanique que chez les témoins. Se produit-il un tamponnement plus rapide de la solution de dialyse sous électrolyse ? De plus, la survie moyenne des animaux-essais est beaucoup plus grande que celle des témoins : c'est-à-dire que la survie semble plus grande chez les organismes où les amplitudes de variation des pH sont plus atténuées : il nous semble rejoindre là une grande loi générale de l'homéostasie, la vie réclamant des oscillations de ses constantes caractéristiques autour de valeurs moyennes et ne pouvant résister à des variations trop amples qui s'écartent par trop d'une « constance du milieu intérieur ». Mais le courant galvanique est-il la cause de cette meilleure tenue des pH à des valeurs moyennes ? Comparons avec le bilan ionique du tableau b : c'est manifestement dans les cas de l'utilisation du Tyrode intrapéritonéal + courant galvanique de moyenne intensité (deux mA) que nous avons constaté la meilleure extrusion sodée et les meilleures baisses du K dans le liquide de dialyse et dans les urines. Cela peut-il correspondre à une meilleure entrée du K dans la cellule ?*

Une autre conclusion, nous semble-t-il, est à tirer encore de l'examen de ces courbes : c'est que l'électrodialyse est évidemment plus facile et plus active par voie séreuse que par voie transcutanée. Cela est logique, les téguments étant particulièrement difficiles à traverser, même pour des ions. Ceci va dans le sens de travaux antérieurs [BOURGUIGNON et coll. (1944)], école italienne de SORRENTINO (1956), encore que l'on ait pu mettre en évidence le passage d'ions test à travers les téguments [BOURGUIGNON et MOUNIER (1936)] sous l'influence de l'ionisation, et que les auteurs italiens aient déjà réalisé des applications cliniques de l'électrodialyse transcutanée [SORRENTINO (1956)], sans, il est vrai, avoir encore fait l'étude des variations des pH sanguins dans cette méthode.

c) *Par ailleurs, les variations du rythme respiratoire pendant l'électrodialyse ou les dialyses simples nous paraissent, elles aussi, dignes d'intérêt (voir courbes V et V bis). Il est hors de doute que la ventilation, longtemps maintenue à une valeur proche de la normale, que l'on observe (courbes des moyennes) chez les animaux*

soumis à une électrodialyse par rapport à la ventilation des animaux témoins est d'une grande importance dans la remontée des pH sanguins [LABORIT (1955)]. On sait que l'acidose n'est un facteur de polypnée compensatrice que pour des valeurs du pH qui ne doivent pas être trop éloignées des valeurs normales [LABORIT (1958)]. Sinon la dépolarisation des éléments cellulaires des centres respiratoires aboutit à leur épuisement. Le CO_2 excitant physiologique du centre respiratoire devient rapidement un dépresseur de ce centre. Une dépression respiratoire progressive extériorise cette évolution vers la mort. Elle est parfaitement nette chez les témoins. Par contre, le maintien à une valeur plus élevée du pH des animaux soumis à l'électrodialyse nous paraît expliquer la persistance d'une ventilation correcte. Cette persistance permettrait elle-même de compenser plus longtemps l'acidose métabolique par une alcalose respiratoire. Il n'est pas exclu d'ailleurs que le courant galvanique agisse directement sur le centre respiratoire pour l'exciter.

Dans plusieurs cas il nous a semblé que le rythme respiratoire variait en fonction de l'intensité utilisée. Quoi qu'il en soit, il reste vrai et constaté dans nos expériences que les variations du rythme respiratoire sont concomitantes aux variations du pH sanguin. Ces observations, bien que prévisibles et classiques, nous paraissent cependant avoir leur intérêt et apporter un élément d'objectivité important dans la créance générale que l'on peut accorder à la valeur de l'électrodialyse sur un organisme vivant.

d) *La valeur relative des différents liquides de dialyse utilisés est, aussi, à discuter.* Il semble que les meilleurs résultats ont été obtenus avec des liquides du type Ringer ou Tyrode. Nous préférons utiliser un liquide tiédi ou même chaud, pour ne pas apporter dans l'évolution de l'expérience un facteur « hypothermie » qui peut intervenir assez vite chez un petit mammifère à l'arrière-train rasé et anesthésié [LABORIT et coll. (1955)]. On remarque un ralentissement net des variations du pH des solutions d'électrodialyse après un certain temps. Est-ce dû à l'apparition d'une force contre-électromotrice du bain ou de l'organisme ? ou à un tamponnement rapide du bain sous l'influence de l'électrolyse ? Nous pensons plutôt à ce phénomène, les pH variant peu, qu'à l'augmentation d'une f.c.é.m. qui, pensons-nous, doit être très grande tout à fait au début de l'électrodialyse et diminuer ensuite très vite et devenir négligeable. Nous avons donc plusieurs fois renouvelé, en cours d'électrodialyse, le liquide du bain. La variation du pH du bain ne semblait pas reprendre avec beaucoup d'importance. Il y a peut-être là un phénomène prenant son origine dans l'organisme de l'animal soumis à l'électrodialyse, au niveau de son métabolisme cellulaire même, et qui est lié ainsi à la durée de l'électrodialyse et à la valeur de l'intensité utilisée. Répétons que nous avons utilisé surtout des intensités de deux à trois mA, et des durées moyennes d'électrodialyse de une heure à une h 30, souvent moins, parfois en plusieurs fois.

Chaque fois que nous avons essayé d'utiliser des intensités un peu élevées (cinq mA, et même huit mA) ou des durées d'électrodialyse plus longues, non seulement les résultats n'ont pas été meilleurs, mais encore ils ont été mauvais (voir en particulier Lapin n° 156, courbe II). Nous pensons qu'il peut s'agir d'un phénomène métabolique cellulaire, illustrant encore cette nécessité d'autorégulation que l'on retrouve toujours dans l'organisme vivant. Au début, l'influence du courant semble augmenter le métabolisme de la cellule, comme certains bilans potassiques peuvent nous le laisser entrevoir. La vitesse de déplacement des ions H^+ et des électrons augmente alors, et il y a repolarisation cellulaire. Mais, comme tout phénomène vivant, cette repolarisation ne peut se maintenir à ce niveau ; par le simple fait de sa repolarisation, le métabolisme de la cellule décroît, les échanges diminuent. L'action du courant trop prolongée aboutit peut-être, soit par insuffisance de substrat, soit par trop grande perturbation des processus d'oxydo-réduction, soit par action dépolarisante du courant trop forte ou trop prolongée, à une dépolarisation membranaire et à un épuisement cellulaire, qui explique alors le manque de réaction observé sous une électrodialyse trop intense et trop prolongée.

Il ne s'agit là que de suggestions auxquelles nous a conduit la discussion des résultats observés. Ceux-ci se sont intégrés dans le cadre général de nos recherches et fournissent peut-être une voie intéressante d'approche de ce sujet à peine effleuré de l'électrodialyse *in vivo*. Nous avons l'intention de poursuivre ces expériences d'électrodialyse sur un appareillage de rein artificiel, l'unique et mince membrane de séparation entre le sang et le liquide de dialyse permettant peut-être d'espérer alors une efficacité plus grande.

A l'issue de cette « approche expérimentale », qui ne permet pas encore de conclure, nous pouvons retenir les faits suivants :

— Chez les animaux sous électrodialyse nous avons observé le maintien d'un rythme respiratoire plus rapide que chez les animaux témoins.

— Dans la majorité de nos expériences le pH sanguin s'est maintenu à des valeurs plus élevées chez les animaux sous électrodialyse que chez les animaux-témoins, même après garrottage bilatéral pendant quatre heures des membres postérieurs.

— Après production d'une acidose par garrottage, la survie des animaux traités par électrodialyse est plus grande que la survie des animaux-témoins.

— Enfin les meilleurs résultats nous paraissent obtenus par voie transséruse avec des solutions de dialyse du type Ringer ou Tyrode, chaudes ou tièdes, avec des courants galvaniques de deux mA, et en opérant pendant un temps maximum de une heure à une h 30, de préférence par tranches de 30 minutes. La voie transcutanée reste cependant intéressante.

(Travail de la section de recherches physiologiques de la Marine Nationale, laboratoire d'Eutonologie, Hôpital Boucicaut).

Résumé.

A la suite des travaux déjà anciens de BOURGUIGNON et coll., et plus récents de l'école Italienne, les auteurs ont recherché les modifications du pH sanguin chez le lapin anesthésié, normal ou en choc par garrot, sous l'influence d'une électrodialyse intrapéritonéale ou transcutanée par action d'un courant galvanique constant de deux mA à six mA, par l'intermédiaire de solutions de dialyse variées. Après description de leur technique, ils exposent leurs résultats qui peuvent être résumés en une meilleure tenue du pH sanguin des animaux traités à des valeurs plus élevées que chez les animaux témoins ; en la conservation d'un rythme respiratoire plus proche de la normale chez les animaux traités, et en une survie plus longue de ceux-ci par rapport aux témoins. Les bilans ioniques, malheureusement insuffisants, montrent dans les meilleurs cas des variations intéressantes de la natriurie et de la kaliurie. Discussion de ces résultats.

Resumen.

Después de los trabajos ya antiguos de BOURGUIGNON y colaboradores, y de los más recientes de la Escuela Italiana, los autores han buscado las modificaciones del pH sanguíneo en el conejo anestesiado, normal o choqueado por garrote, bajo influencia de un electrodiálisis intraperitoneal o transcutáneo por acción de una corriente galvánica de 2 mA a 6 mA, por intermedio de soluciones de diálisis variadas.

Después de describir su técnica, exponen los resultados que pueden ser resumidos :

1º en una mejor permanencia del pH sanguíneo de los animales tratados, a valores mas elevadas que en los animales testigos ;

2º en la conservación de un ritmo respiratorio más cercano de lo normal en los animales tratados ;

3º y en una sobrevida más larga de aquellos, en proporción de los testigos.

Los balances iónicos, desgraciadamente insuficientes, demuestran, en los mejores casos, variaciones interesantes de la natriuria y de la kaliuria.

Discusión de estos resultados.

Riassunto.

In seguito ai lavori di BOURGUIGNON e Coll. e a quelli più recenti della scuola italiana, gli Autori hanno studiato nel coniglio normale, o in stato di choc da compressione, le modificazioni del ph sanguigno dopo anestesia e sotto l'influenza di un' elettrodialisi intraperitoneale (o transcutanea), indotta da una corrente galvanica costante di 2 mA-6 mA.

Dopo la descrizione della tecnica impiegata essi espongono i risultati ottenuti. Negli animali trattati, rispetto agli animali test, hanno osservato :

Migliore stabilità del ph sanguigno a valori più elevati, conservazione di un ritmo respiratorio più vicino alla norma, sopravvivenza più lunga.

I bilanci jonici, sfortunatamente insufficienti, mostrano nei casi migliori variazioni interessanti della natriuria e della kaliuria.

Discussione di questi risultati.

BIBLIOGRAPHIE

- BOURGUIGNON (G.) et CONDUSHI (A). — *C. R. Acad. Sci., Paris*, **174**, 1437, 1922.
- BOURGUIGNON (G.). — *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 779-782, 1944.
- SORRENTINO (F.). — Une nouvelle méthode de dépuration extra-rénale : l'électro-dialyse cutanée. *Chirurgia e Patologia Sperimentale*, **4**, fascicule 2, 219-223, 1956.
- SORRENTINO (M.). — La dépuration extra-rénale. Relazioni ufficiale XXXIX Congresso della Società Italiana di urologia, Genova, 1956.
- BOURGUIGNON (G.) et MOUNIER. — Démonstration histochimique de l'extraction et de la fixation par la diélectrolyse d'ions préalablement introduits dans le sang. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **123**, 975, 1936.
- LABORIT (H.) et (G.). — Excitabilité neuromusculaire et équilibre ionique. *Masson et Cie*, 1955.
- H. BELL (Georges). — *Experimental Physiology*, 5^e éd., 1 vol., Smith-Glasgow, 17, 1952.
- KOLFF (Willem J.) and WATSCINGER (B.). — Further development of coil kidney : disposable artificial kidney. *J. Lab. clin. Med.*, **47**, 969-977, 1956.
- LABORIT (H.), KUNLIN (J.), BÉNITTE (A. C.) et RICHARD (S.). — *La presse méd.* **65**, 81, 84, 1957.
- LABORIT (H.). — *Sem. Hôp. Paris*, **74**, 3988, 3994, 1955.
- BOURGUIGNON (G.) et ELIOPOULOS (S.). — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, **20**, 445, 1943.
- LABORIT (H.). — Bases physio-biologiques et principes généraux de réanimation, 1. vol., *Masson, Paris*, 1958.
- SORRENTINO (F.). — Il rene artificiale electro dialitico a circuito chiuso. Divisione urologica degli ospedali Riuniti, Napoli, 1954.
- LABORIT (H.), FAVRE (R.), GUITTARD (R.) et LABORIT (G.). — *Presse méd.*, **12**, 223-227, 1955.
- LEDUC (S.). — Les bases physiques de la vie. *Masson, Paris*. 1 vol. (1906).
-

HIBERNATION ARTIFICIELLE ET DÉCONNECTION NEUROVÉGÉTATIVE

III. — ÉTUDE ANALYTIQUE DES INDICATIONS DE L'HIBERNATION ARTIFICIELLE (*suite*)

PAR

Claude CHIPPAUX (*)

(*Armée*).

LES BLESSÉS PAR SOUFFLE

Les combats en Indochine ont permis d'observer de nombreux blessés par l'effet de souffle résultant de la détente des gaz au moment de l'explosion d'un engin, que l'explosion ait eu lieu dans l'air (*air blast*), dans le sol (*solid blast*) ou dans l'eau (*liquid blast*). Cet effet s'ajoute aux lésions redevables directement aux projectiles eux-mêmes.

Suivant l'intensité de sa force et certaines circonstances favorables, l'onde explosive (positive) en heurtant les parois abdominales et thoracique peut entraîner des lésions viscérales, des suffusions sanguines dans les espaces décollables sous-péritonéaux ; enfin l'ébranlement du tronc cérébral (en cas de *solid blast*) s'exprime par des orages neurovégétatifs qui assombrissent le tableau clinique et l'évolution.

Mais il faut savoir aussi que la simple irritation superficielle, mais étendue, du sac cutané par le souffle, peut entraîner un dérèglement neurovégétatif dont l'importance contraste curieusement avec l'absence apparente ou l'aspect négligeable des lésions.

(*) Adresse : Méd. Col. C. CHIPPAUX, 2, rue Henri-Cheneaux, Marseille, 8^e.

Les chirurgiens de l'avant savent que de tels blessés soufflés sont très fragiles. Le moindre changement de position, une manipulation intempestive de brancardage, une évacuation sur piste cahotique peuvent être fatals avec collapsus, principalement lorsqu'il existe un fracas de membre mal ou non immobilisé, ou qu'un garrot est mal posé.

Sur le plan thérapeutique, à l'échelon hospitalier, le déchocage lui-même commande une certaine prudence ; les perfusions intraveineuses se heurtent à une résistance des parois vasculaires et une induction pharmacodynamique trop rapide risque d'être plus funeste qu'utile, s'il existe, en fait ou en puissance, un début d'œdème pulmonaire signant un déséquilibre neurovégétatif ; mais le plus souvent celui-ci s'exprime d'abord par un état de vasoconstriction intense du système vasculaire périphérique, une rigidité des parois qui entravent les transfusions.

Une hyperthermie précoce fréquente, du moins d'après ce qui fut observé au Tonkin en saison chaude, peut caractériser ces *blasts*.

En un mot ce sont des blessés qu'il faut soutenir au cours de leur effort de rétablissement de leur homéostasie, mais sans heurt et en souplesse, suivant les possibilités de résistance individuelles, l'importance des lésions, l'acte chirurgical qu'il faut envisager.

Cet acte est relativement simple quand il consiste à amputer le membre ou à régulariser un arrachement du membre.

Il devient très complexe quand il faut intervenir en même temps sur 2 ou 3 foyers d'attrition. On risque alors le collapsus cardiovasculaire sur la table d'opération ; et les interventions itératives sont le plus souvent mal supportées par ces blessés, chez lesquels on observe très souvent le déroulement fort grave d'une maladie post-agressive avec anémie, hépatonéphrite, toxi-infection.

Telles sont les données du problème qui ont engagé les chirurgiens du corps expéditionnaire à suivre LABORIT dans son hypothèse générale de travail, pour stabiliser le système « neurovégétatif », prévenir le choc opératoire.

Trente-quatre observations de blessés blastés sont à retenir pour ce qui nous occupe.

Certes l'aspect polylésionnel rend très délicat — et fort discutable — toute comparaison entre les différents cas. Ils ont cependant un point commun : l'effet de souffle qui a polycrblé le sac cutané, arrachant ou délabrant un membre ou deux. Dans quelques cas le visage et les yeux sont intéressés. Enfin cinq observations concernent des blastés abdominaux et pelviens, sans rupture de viscères creux ou pleins intra-abdominaux.

Seules ont été écartées les observations de *blast* avec lésion d'un tronc vasculaire majeur avec perte sanguine importante certaine, créant un tableau hémorragique dominant.

Nous envisagerons successivement des données statistiques succinctes, les causes de décès, enfin l'étude critique de quelques observations d'après les indications qui furent retenues pour induire une Hibernation artificielle.

I. Quelques données statistiques.

L'horaire intéressant le traumatisme et la réanimation.

D'une façon générale, dans la série considérée, plus de la moitié des blastés arrivèrent à l'hôpital moins de six heures après le traumatisme. La réanimation put être entreprise au cours des premières heures de l'état de choc, ou au début de son apparition.

TABLEAU VI

Réanimation entreprise :	Total des cas	Guérison	DCD
Au cours des 6 premières heures après la blessure ..	20	11	9
De la 7 ^{me} à la 12 ^{me} heure	11	9	2
Au-delà de la 12 ^{me} et jusqu'à 24 heures	3	2	1
Total	34	22	12

Les indications de déchocage.

La plupart de ces blessés n'avaient reçu que les premiers soins d'urgence, le plus souvent sans aucune perfusion, car ils provenaient de postes ou d'unités militaires isolés, évacuant directement sur le Centre-Hospitalier.

A leur admission, ils étaient en majorité choqués et quelques-uns déjà hyperthermiques.

TABLEAU VII

H. A. Indiquée en raison :	Total	Guérison	DCD
d'une Hyperthermie à 40 et plus :			
Blessé arrivé avant la 3 ^{me} heure de la blessure...	2	1	1
Blessé arrivé de 3 à 6 heures après la blessure...	1		1
Blessé arrivé au-delà de la 6 ^{me} heure	1	1	
d'une T.A. avec maximum au-dessous de 8	17	9	8
T.A. effondrée	2	1	1
Prévention d'un état de choc ou choc imminent..	10	9	1
Total	33	21	12

Les quantités de sang perfusées.

Comme pour les abdominaux, il nous a paru intéressant de collationner les quantités de sang qui furent perfusées à ces blessés blastés.

TABLEAU VIII

Quantité de sang pré-per- et postopératoire immédiat	Total	Guérison	DCD
0	3	3	
0,250 à 0,500	9	7	2
0,750 à 1,000	6	5	1
1,250 à 1,750	11	4	7
2 à 3 litres et plus	5	3	2
Total.....	34	22	12

2. — Les causes de décès.

Les douze blessés blastés sont décédés pour la plupart au cours de l'H. A., soit à la phase de stabilisation, soit au réchauffement.

7 fois. — C'est un *collapsus cardiovasculaire*. Pour 4 observations (H. A. 128 - 130 - 173 - 177), le décès est survenu rapidement au cours de la phase de stabilisation. Trois de ces blessés avaient été opérés sous H. A. Le 4^e (173) fut hiberné en post-opératoire en raison d'une hyperthermie, d'ailleurs préexistante à l'intervention. Dans ce cas l'induction a été trop tardive. Pour un double désarticulé du genou (Obs. 207), le décès survient au 2^e jour au cours du réchauffement. Le collapsus cardiaque brutal s'est accompagné dans les heures qui précédaient, d'un affaissement progressif de la T. A. Par contre cette dernière était maintenue et le décès survint brutalement par collapsus cardiaque au 4^e jour, pour l'hiberné 139 — (l'autopsie révéla un caillot cardiaque droit ancien, volumineux), et à la fin du réchauffement pour l'hiberné 149 dont l'autopsie ne révéla rien d'anormal si ce n'est une stase, une réplétion des cavités droites et des systèmes veineux caves.

1 cas de *déchéance organique progressive*, avec décès au 17^e jour, pour lequel l'H. A. n'a rien à voir, chez un polyblessé malnutri antérieurement.

1 cas de *complication hépatorénale* (origine traumatique et choc) — Décès au 6^e jour (Obs. 208).

1 cas de *dérèglement thermique*. — Hibernation pour état de choc post-opératoire et début d'hyperthermie (39°) — Double onde thermique au réchauffement. Décédé — Autopsie : R. A. S.

2 cas *enfin de choc traumatique clinique* avec décès au cours de la phase de stabilisation.

Dans un cas (Obs. 110), le blessé avait été réanimé au poste de secours où il était arrivé sans pouls et sans tension. Choc au transport — H. A. qui n'a jamais stabilisé le blessé dont les constantes biologiques se sont progressivement affaïssées. Il en est de même pour l'Obs. 121. Ce blessé présentait en outre un arrachement du membre. La régularisation du moignon fut fatale mais l'autopsie révéla une suffusion hémorragique de la moitié du grêle, cause certaine de la persistance d'un état de choc, que l'H. A. induite tardivement n'a pu maîtriser.

3. — Etude critique des indications de l'H. A. chez les blastés.

Les principales indications ont été l'hyperthermie, la prévention du choc opératoire, enfin la cure du choc déclaré lors de l'admission.

A. — L'HYPERTHERMIE.

Au tableau III, nous avons à dessein mentionné le nombre d'heures écoulées entre le moment de la blessure et celui du déchocage, car l'élévation de la température centrale constatée chez les blessés blastés est apparue plus précoce et fréquente, en moyenne, que chez les autres blessés.

Quatre cas de températures centrales, oscillant entre 40° et 41°⁵ sont rapportés, mais pour les 30 observations restantes on relève sept autres observations avec température à 39° et plus, dont quatre apparues entre la deuxième et la cinquième heure après le traumatisme.

Ainsi on peut dire qu'un blasté sur trois était hyperthermique à l'arrivée à Lanessan.

Certes on pourrait admettre que les blessures multiples occasionnées par le polycrissage de projectiles très souillés entraînent un début *de toxi-infection et ce très rapidement en milieu tropical, milieu favorable à l'hypermétabolisme cellulaire.*

Le fait est que la plupart des hyperthermies qui furent constatées, l'ont été au cours de la période chaude au Tonkin, et plus spécialement à l'époque où les salles de réanimation n'étaient pas encore climatisées.

Mais ces faits incontestables ne peuvent expliquer que certains blessés blastés aient été admis à Lanessan en état d'hyperthermie, porteurs seulement de tatouage par petits éclats très superficiels. L'observation suivante est particulièrement intéressante.

H. A. 135 — V. P. — deuxième classe — R. I. C. M. — Blessé le 20 avril 1953 à trois heures — Admis à Lanessan à 12 heures. Polyblessé par éclats d'un obus de mortier ayant éclaté à côté de lui. Criblage de la moitié gauche du corps, des bras et de la jambe droite. Les clichés radiographiques pratiqués ne montrent aucun éclat important, ni aucune suspicion de pénétration abdominale, thoracique ou musculaire profonde. Agitation, aspect anxieux. *Pas de tension prenable*, mais pouls perçu et comptable (120) au niveau de la fémorale. Température : 39°⁵ — (salle de réanimation non climatisée — ambiance extérieure 28 à 30°).

On décide de pratiquer une perfusion veineuse de sang (500 cm³) et de plasma (250 cm³). Bevitine + strychnine + Novocaïne dans les perfusions — oxygène — Au cours de cette perfusion *apparition de frissons. On décide alors d'hiberner le sujet et spectaculairement*, dès l'induction, apparition d'une T. A = 8 1/2 — 4 1/2, qui ne cesse de s'affirmer. Les vessies de glace ne sont mises en place que l'induction terminée, la température ayant atteint 38°⁵. Le palier de 37° est atteint ; on ne recherche pas une hypothermie trop profonde.

Aucune intervention n'est pratiquée et l'évolution de l'H. A. se déroule normalement.

Réchauffement marqué par une flèche thermique à 41° au cours de laquelle on retrouve l'agitation, l'angoisse, que le patient avait manifestées le premier jour.

Les perfusions sont arrêtées (crainte de choc pyrogène) et l'on administre de la Novocaïne intraveineuse + quinine *per os*.

Après réfrigération modérée, la température descend progressivement dans la nuit du 22 au 23 — Guérison.

L'hyperthermie élevée est liée ici au dérèglement de la thermogenèse par suite de l'agression, aucune plaie infectée n'étant présente. L'origine palustre — accès post-traumatique — était à discuter, mais il fut écarté en raison de l'aspect clinique général et des recherches négatives d'hématozoaires au cours de la pyrexie.

Certes, tous les blastés arrivés en hyperthermie et non hibernés ne meurent pas ! Mais pour ceux qui connaissent l'Extrême-Orient, opérer ces blessés sous un scialytique, à Hanoï en saison chaude (37 à 40° à l'ombre), dans des salles non climatisées, — ce qui fut malheureusement le cas jusqu'en fin juin 1953 — c'est à coup sûr provoquer une nouvelle agression et la mort dans un grand nombre de cas.

Le refroidissement des centres encéphaliques par des vessies de glace et les perfusions lentes, froides, permettent d'abaisser la température centrale à 38°5 environ, et assez rapidement.

C'est la solution qui est employée par de nombreux médecins coloniaux, mais passé l'effet hypothermique de l'anesthésie, l'hyperthermie repart de plus belle et le blessé meurt trop souvent.

Enfin il y a ces cas rebelles, notamment au cours de *blasts* sévères où s'accroissent l'importance des lésions, la durée du choc, l'infection des plaies, et l'on peut affirmer que dans ces cas une chance supplémentaire de guérison peut être donnée au blessé, grâce à l'effet hypothermisant et hypométabolisant d'une hibernation induite à temps, qui apaise l'orage neurovégétatif pernicieux.

Mais il faut ajouter aussi que c'est une arme à double tranchant. Si l'hyperthermie est d'ordre fonctionnel, résultant d'une irritation réflexe, habituellement le déroulement harmonieux de l'H. A. conduira à la guérison sans onde thermique dangereuse au cours du réchauffement. Si au contraire le *diencephale* a souffert : intoxication, anoxie, œdème, dérèglement endocrinien (thyroïde), il faut s'attendre à des complications plus ou moins sévères traduisant un dysfonctionnement des centres de la thermorégulation et de la fonction respiratoire en particulier.

Aussi sur 11 cas d'hyperthermie (quatre au-dessus de 40° et sept au-dessus de 39°), quatre ont décédé. Mais si l'on veut demeurer objectif, on peut observer que deux décédés furent hibernés en post-opératoire (Obs. 150 et 173), un troisième (Obs. 177) fut hiberné en Antenne chirurgicale mais insuffisamment (?) puisqu'il fit une hyperthermie maligne prolongée au cours du transport. *Pour ces trois observations l'irritation du tronc cérébral a été longue et a pu créer des lésions histologiques devenues irréversibles au moment de l'induction de l'H. A.* Enfin le quatrième décéda au 17^e jour (Obs. 161) de l'évolution de la maladie post-agressive dans un tableau d'insuffisance rénale. L'H. A. ici n'est pas en cause.

En définitive, l'H. A. peut rendre de grands services, mais à la double condition :

— d'être entreprise à temps,

— d'être conduite tout au cours de son déroulement dans un local climatisé.

Et nous ajouterons avec BORGEIX, LAPALLE et MATTEI ; que l'on devra s'assurer au préalable qu'il n'existe aucune cause mécanique d'origine cardiopulmonaire réduisant l'hématose, et déterminant ainsi les conditions favorables à l'entretien d'une anoxie au niveau du tronc cérébral, anoxie que traduit rapidement l'hyperthermie maligne. En présence de polyblessés complexes il importe de vérifier la liberté de l'arbre trachéo-bronchique, l'absence d'une atélectasie pulmonaire (par hémothorax, pneumothorax traumatique), l'absence d'une lésion cardiaque avec hémopéricarde.

Cette réserve étant faite, ne peut-on assurer la prophylaxie de ces hyperthermies grâce à la simple déconnection neurovégétative entreprise précocement ?

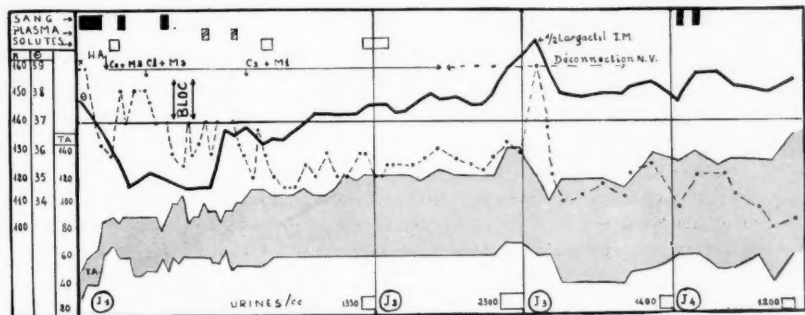


FIG. 3. — H. A. 200.

Blasté. Double amputation aux membres inférieurs bien supportée grâce à la neuroplégie (opérateur : Cdt NADAUD).

Certes oui, et l'on évite ainsi bien des aléas inhérents à l'H. A., ne réservant cette forme majeure de la déconnection neurovégétative qu'aux cas gravissimes.

B. — LA PRÉVENTION DU CHOC OPÉRATOIRE PAR L'H. A.

Dix blessés furent hibernés pour cette indication. Un seul décéda (Obs. 149), et à la vérité sa mort subite au cours du réchauffement ne manqua pas de laisser perplexe, comme nous l'avons noté en analysant les causes de la mortalité.

Toutefois l'H. A. a rendu de grands services pour éviter le choc opératoire chez des blastés qu'il fallait amputer de deux membres.

Au cours de l'hiver 1952-1953 à Lanessan, plus de 50 p. 100 des blessés blastés, double amputés, décédèrent immédiatement après l'acte opératoire. Sous hibernation artificielle, trois blessés décédèrent sur huit double amputés, d'où l'intérêt porté à l'H. A. pour prévenir tout accident au cours de l'intervention, et à ce sujet l'observation suivante a répondu à cette espérance légitime.

H. A. 200 (fig. 3) — M. Sergent Européen.

Blessé le 16. 8. 53 à trois heures 30 par mine.

Fracas des deux membres inférieurs nécessitant la pose de deux garrots (un sur la cuisse gauche et un sur la jambe droite). Est réanimé à l'infirmerie par plasma (250 cm³, morphine et tonicardiaques.

Est évacué sur Lanessan où il arrive à 12 h 40.

A l'arrivée on constate :

État de choc sévère (T. A. = 5,5/3 — pouls incomptable. Température 37°,8). — Les garrots sont maintenus.

Réanimation sous déconnection (Phénergan + Dolosal) et perfusion intraveineuse de 1 litre de sang O conservé passé en 1 heure.

Déchocage paraissant insuffisant pour permettre la double amputation qui s'impose — On décide d'hiberner.

Hibernation conduite sous 500 cm³ de sang O conservé supplémentaire.

Bon seuil d'hibernation atteint sans difficultés, sans doute en raison des éléments suivants :

— blessé assez récent non infecté.

— deux garrots posés à bon escient et précocement.

L'intervention est décidée quand la T. A. est stabilisée — Pouls 120 — Température 34°,5. Elle a lieu à 18 heures — Op. Cdt NADAUD.

Anesthésie : Kélène local et bouffées de kélène général.

Amputation de cuisse au 1/3 moyen, au-dessus du garrot.

Amputation de jambe au 1/3 supérieur, au-dessus du garrot.

Suites opératoires normales — Réchauffement correct.

Ainsi la double amputation fut assurée sans fléchissement des courbes tensionnelles, avec une anesthésie à minima — ce que *n'aurait pu permettre la réanimation classique*, à moins d'une transfusion sanguine plus importante.

C. — L'HIBERNATION ARTIFICIELLE ET LE DÉCHOCAGE DES BLASTÉS.

Si nous reprenons à ce sujet l'observation H. A. 135, on remarquera que la T. A. était effondrée à 0, et que bien qu'elle soit demeurée imprenable plusieurs heures de suite, on n'a pas jugé nécessaire de pratiquer une perfusion massive, voire intra-artérielle. Par ailleurs, l'induction des neuroplégiques a déterminé la réapparition brutale de la T. A. à des valeurs correctes.

Ces faits peuvent s'expliquer d'eux-mêmes si l'on considère que ce blessé n'avait initialement pas perdu de sang par hémorragie, et que la disparition de la tension résultait d'un manque momentané de souplesse vasculaire par suite de l'irritation profonde du système neurovégétatif.

Il est certain, comme des observations comparables l'ont montré, qu'une transfusion sanguine massive, *surtout par voie intraartérielle*, aurait été ici dangereuse et inopérante. C'était aller au-devant d'une augmentation de cette rigidité vasculaire et de la vasoconstriction qui l'accompagnait. *C'était créer le terrain favorable à une ischémie au niveau de l'extrémité du membre ainsi perfusé.*

— Ether. Mais on provoque une disparition de la T. A. pendant trois heures, et apparemment le blessé est à toute extrémité.

La réanimation est poursuivie et l'on pratique une infiltration du sinus carotidien du côté droit seulement. Toutefois, ce n'est qu'un quart d'heure après que la T. A. prend une valeur à 11/9 et se stabilise.

La diurèse est bonne, grâce sans doute à une perfusion de soluté hypertonique de sulfate de soude (500 cm³). Le lendemain matin seconde intervention.

Opérateur : méd. Commandant BORJEIX.

Anesthésie : Nesdonal — éther — oxygène.

Parage de la plaie iliaque externe et parage d'une plaie abdominale qui conduit à faire une laparotomie : un éclat en fin de course a pénétré l'abdomen sans entraîner de lésions.

Cette intervention conduite sous plasma est parfaitement supportée.

Suites correctes : l'urée en particulier n'a pas dépassé 0,37 g.

Guérison.

Si nous analysons les faits, on constate que ce blessé est demeuré trois heures avec une T. A. inférieure à six maxima suivie de trois heures de T. A. effondrée totalement. Pendant cette période, il n'a reçu que deux litres de sang.

A midi 30, tout de suite après la première intervention, le Médecin Capitaine LAPALLE est appelé d'urgence : le blessé a l'apparence d'un moribond. Toutefois, un fait le frappe, mais en contradiction apparente avec cet état : le malade donne des signes de réveil ; il réagit aux excitations par des gestes de défense ; son organisme protège avant tout le fonctionnement des centres nerveux. Alors qu'il apparaît choqué à la périphérie, ce blessé ne l'est pas encore (ou ne l'est plus?) au niveau de ses centres nerveux.

Pour aider ce traumatisé dans ses « réactions naturelles », on aurait pu (*et dû, classiquement*) augmenter la perfusion sanguine. Mais connaissant la vasoconstriction intra-artérielle intense périphérique que présentent les blastés dans cet état, c'était aller au-devant d'une surcharge du cœur droit avec toutes les conséquences fâcheuses cardio-pulmonaires.

Il fallait cependant agir. L'indication d'une H. A. s'imposait. Une infiltration du sinus carotidien pouvait aussi être envisagée ; l'intérêt de cette thérapeutique a été souligné par les observations du Professeur CREYSEL, et celles à Marseille de Messieurs ARNAUD et LUCCIONI. Une infiltration du sinus carotidien droit — *côté agressé* — fut donc tentée. Le succès fut spectaculaire, et l'on peut conclure que le remplissage vasculaire était valable *avant même* l'action de la drogue.

Un fait est à remarquer : le poulx fémoral a pu être compté et s'est toujours maintenu autour de 120 pulsations, ce qui nous rapproche de l'observation d'H. A. 135 rapportée ci-dessus, et semble confirmer le caractère valable de la transfusion qui a été faite.

L'interruption pharmacodynamique de ce relais ganglionnaire et endocri-

nien — qu'est le sinus carotidien — a contribué à rompre le cercle vicieux qui empêchait ce blessé de se déchoquer.

Quel a été le mode d'action de cette infiltration? Action réflexe à courte ou longue distance? Action neuro-endocrinienne?

Il est difficile de répondre.

Mais par contre on peut retenir qu'une ganglioplégie (la Novocaïne est légèrement ganglioplégique) unifocale, a contribué à aider le déchocage d'un blessé réanimé par la méthode classique, et cette réflexion renforce singulièrement l'affirmation de LABORIT selon laquelle, par ses méthodes, une neuroplégie pharmacodynamique multifocale provoque la stabilisation neurovégétative et le déchocage.

En clinique, l'optimisme doit toujours être tempéré par l'analyse critique; et si l'on peut se féliciter du succès obtenu avec l'observation du Lieutenant P., il ne faut pas oublier que dans son cas aucun vaisseau important n'était lésé.

Cette éventualité a d'ailleurs été envisagée, car il aurait parfaitement pu se faire, d'après les trajets des projectiles, qu'une artère épigastrique ou obturatrice fût lésée, fait en apparence peu grave mais qui peut cependant occasionner des chocs hémorragiques mortels.

C'est évidemment le côté angoissant de la réanimation, qui doit envisager diverses hypothèses sur les simples données cliniques.

Toutefois ces observations éclairent cette notion empirique connue des chirurgiens d'Indochine ayant la pratique de ces déchocages chez le blasté, à savoir la patience et la prudence en matière de transfusion.

Il convient d'ajouter que cette attitude ne doit pas entraîner à attendre trop longtemps avant d'agir.

Dans certains cas où l'irritation du système neurovégétatif est intense, entretenue par de multiples lésions diffuses, l'H. A. peut être indiquée et doit être induite précocément surtout s'il y a échec de la transfusion sanguine.

Telles sont les réflexions que suggère l'H. A. 208.

H. A. 208 (fig. 5) — A. de V. — Lieutenant Européen.

Polyblessé par mine piégée le 6. 11. 53 à huit h. 45.

Est évacué sur l'hôpital de Lanessan le même jour où il arrive à 11 h. 45.

Présente :

- Choc intense, sans pouls ni T. A., une demi-heure après l'arrivée.
- Polycrissage des deux membres inférieurs avec plaies infectées de boue.
- Fracture de jambe sans déplacement mais pied froid.
- Fracas du cubitus de l'avant-bras droit.
- Polycrissage avec lésions complexes au niveau de plusieurs doigts des deux mains.
- Polycrissage de l'abdomen sans pénétration.
- Plaie des deux globes oculaires, et tatouage de la face.

Un sondage des urines ramène quelques centimètres cubes clairs.

— déshydratation intense et météorisme abdominal, qui nécessitent une mise en aspiration gastro-duodénale continue.

— Néanmoins diurèse normale de 1 litre environ par jour.

Le blessé décède le 11 novembre à minuit dans un état de conscience obtuse.

Autopsie, examens anatomopathologiques.

— Torsion du côlon sigmoïde avec occlusion incomplète, mais donnant l'explication du météorisme.

— Par ailleurs, rien à signaler.

— L'examen anatomopathologique du rein montre des lésions de néphrite gloméruloépithéliale aiguë.

Celui du foie : lésion hémorragique importante intéressant surtout les lobules courts. On note également des zones de parenchyme plus ou moins importantes en dégénérescence totale (Médecin Cdt BLACHET).

Cette observation nous paraît intéressante, car il y a eu échec de l'infiltration du sinus carotidien. Mais l'H. A. a assuré ici, sans une masse sanguine trop importante, un déchocage valable ayant permis une intervention longue avec trois opérateurs réalisant les multiples parages qui s'imposaient.

Certes de nombreuses critiques peuvent être faites, et en particulier la quantité de liquides perfusés au cours des premières heures peut apparaître insuffisante. Pourtant le pouls s'est abaissé sensiblement, et s'il est redevenu fréquent au moment de l'induction de l'H. A., on sait aujourd'hui que le remplissage vasculaire déficient n'est pas seul en cause. Le début de l'H. A. est marqué par une absence de T. A. au cours de la perfusion du *cocktail O*. Mais le pouls est perçu ce qui témoigne d'une rigidité très grande des vaisseaux. La vasoconstriction n'est levée qu'au moment de la perfusion du cocktail ; l'intervention est rendue possible.

En fait ce blessé aurait dû être hiberné plus précocément au cours de la première perfusion de sang. Mais il est certain qu'il serait mort malgré tout car, à elles seules, les lésions histologiques dégénératives hépatiques dues au traumatisme (lésions hémorragiques intra-lobulaires) n'auraient permis aucune survie.

Il n'en reste pas moins vrai que cette observation s'inscrit au bénéfice de l'H. A.

On ne peut connaître en effet, lors de l'admission à l'hôpital, l'étendue des lésions parenchymateuses rénales et hépatiques qui conditionnent l'évolution pour une très grande part. Une transfusion sanguine massive risque encore d'aggraver cet état anatomopathologique latent. L'H. A., au contraire, limitant cette transfusion initiale au strict minimum peut rendre un service signalé, mais à la condition toutefois d'être induite à temps.

Ces diverses réflexions sont mises en relief par l'étude et la critique de l'observation suivante d'un autre chirurgien initié aux méthodes de LABORIT, le médecin-commandant MATTEL.

Observation n° 7 (du cdt. MATTEI).

Ali ben A. 2/4 R. T. M. (fig 6).

Polyblessé par éclats de mine le 12-11-53. Fracas de la jambe droite et éclatement de l'avant pied gauche. Est évacué immédiatement. Arrivé à la deuxième heure de la blessure en état de choc : T. A. = 6/4, puis 0/0. Agitation. Température = 40°. Pouls incomptable. Une hibernation est entreprise suivant la technique primitive, dans l'heure qui suit l'admission. En même temps perfusion de liquides : plasma = un litre, soluté glucosé = 500 cm³, sang = 1 000 cm³. Au cours des six premières heures de ce déchochage lent la T. A. ne dépasse jamais 6 de maxima.

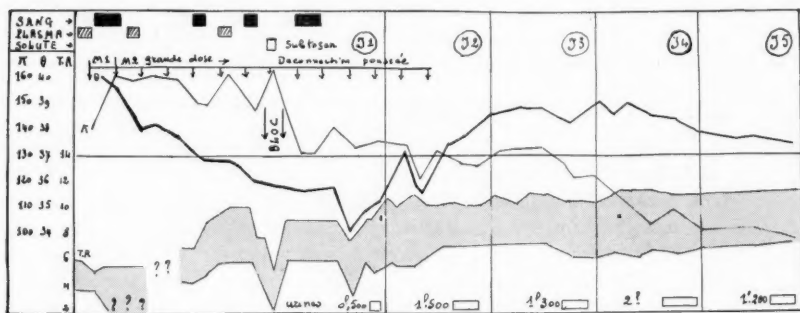


FIG. 6. — Obs. 7 (Cdt MATTEI).
Polyblessé ; déchochage grâce à une neuroplégie poussée.

Les coordonnées tensionnelles sont à 0 pendant deux heures. Quand à la 14^e heure de déchochage, (soit 16 heures après la blessure) on décide d'intervenir, la T. A. = 7/5, le pouls est toujours élevé, la température est à 36°.

Intervention le 13-11-53. op : Capitaine MATTEI.

Pas d'anesthésie, mais oxygénation maxima.

Désarticulation de Syme à gauche et du genou à droite. Parage rapide de plaies multiples et importantes des deux cuisses. Amputation du médus droit.

L'intervention est marquée par une chute tensionnelle rapidement réversible avec seulement 500 cm³ de Subtosan. Suites opératoires simples avec flèche hypothermique à 34°, puis onde thermique modérée.

Azotémie normale. Anémie marquée qui est rapidement corrigée. Diurèse d'emblée normale.

Ainsi ce blessé avec une T. A. effondrée six heures de temps, a été réanimé avec seulement 1 000 cm³ de sang et n'a accusé aucun trouble hépatorénal. L'analyse de sa courbe tensionnelle montre par ailleurs, qu'aussitôt après la double amputation, sans un apport exagéré de liquide (500 de Subtosan au cours de l'heure opératoire), la T. A., en quelques instants, est passée de 5/2 à 9/6, puis est pro-

gressivement remontée, pour atteindre des chiffres normaux et se stabiliser 24 heures après l'agression.

C'est dire que l'amputation ici, a joué un rôle actif dans le déchochage. Ceci ne nous surprend pas. On peut seulement, à ce sujet, objecter qu'une transfusion plus active aurait peut-être permis une intervention précoce et levé plus rapidement l'hypothèque d'une anoxie prolongée au niveau des tissus nobles rénaux et hépatiques, sans compter le diencéphale qui exprimait son irritation par un tableau d'hyperthermie précoce.

Certes oui, mais il est impossible dans l'état actuel de nos moyens d'investigation aux échelons avancés, de connaître sur-le-champ le degré d'une atteinte rénale ou hépatique imputable directement au traumatisme. On ne peut que for-

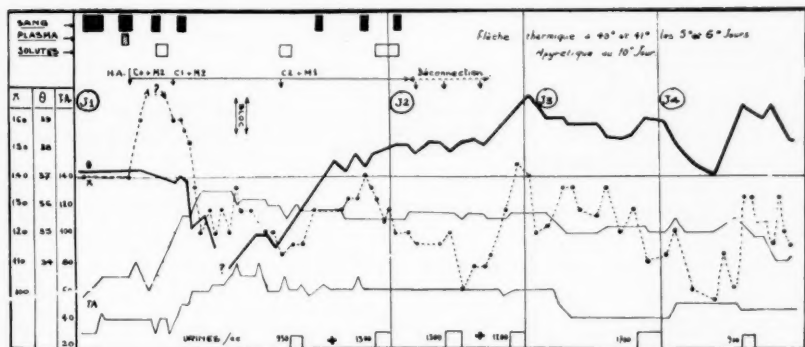


FIG. 7. — H. A. 202 ; N. V. G. Polyblessé par mine ; désarticulation du genou et parages divers ; guérison.

muler l'hypothèse de leur présence (*blast* possible par souffle dans le cas présent) et adopter une conduite en conséquence, *c'est-à-dire celle de la prudence* (ici 12 heures de déchochage).

Et ne peut-on mieux conclure en soulignant le fait que les drogues lytiques n'ont en aucune façon, lésé le parenchyme rénal ou hépatique? On peut ajouter qu'elles les ont protégés au cours de la phase prolongée d'hypotension, tout en remettant dans le droit chemin les réactions diencéphaliques un moment menaçantes.

Dans certains cas où l'irritation du système neurovégétatif est intense, entretenue par de multiples lésions diffuses, l'H. A. peut être indiquée et doit être induite précocément surtout s'il y a échec de la transfusion sanguine.

L'observation suivante est à ce sujet fort intéressante :

H. A. 202 — N. V. G. — Première classe B. V. N. (fig 7).

Polyblessé le 24-8-53 à 9 heures du matin par mine.

Admis à l'hôpital de Lanessan le même jour à 14 heures avec T. A. 5,5/3 ; pouls 140, température 37°1.

Présente — à gauche un délabrement du mollet (pas de garrot) et un délabrement de la cheville avec plaie exposée de la tibiale postérieure.

— à droite une fracture ouverte des deux os de la jambe (pas d'immobilisation), un criblage de la cuisse, une plaie pénétrante du coude.

Etat de choc sévère installé depuis on ne sait combien de temps et qui est redevable à l'absence de soin à l'échelon avancé, ce blessé ayant été évacué directement sur l'hôpital à partir d'un poste isolé.

Réanimation : 750 cm³ de sang I. V. en double perfusion passée en 30 minutes, suivie de 500 cm³ et de 250 cm³ de plasma, Phénergan et Dolosal I. M. et I. V. Blessé très calme, état crépusculaire, mais pas de déchocage. La T. A. oscille autour de 5/2 et 8/4.

Mauvais faciès. *Vessie vide, n'urine pas. Vasoconstriction intense qui rend dangereuse une tentative de perfusion par voie I. A.*

Devant ce bilan établi à 16 heures on commence une hibernation selon le schéma LABORIT et sous réanimation parallèle poursuivie avec 500 cm³ de sang perfusé. *On observe de façon spectaculaire le déchocage rapide et stable indiqué par les courbes obtenues, un rétablissement de la diurèse, une recoloration des muqueuses.*

Intervention sans choc : Désarticulation du genou gauche et parage suivi d'immobilisation plâtrée du fracas de jambe droite. (Opérateurs : Méd. Cap. LAPALLE et Méd. Cap. GAILLARD). *Pas d'anesthésie ; mais masque à oxygène en permanence. Réchauffement sous perfusion de sang sans incident — Retour rapide de la conscience.*

Guérison.

Cette observation illustre l'insuccès du remplissage vasculaire, certes limité. Mais il est intéressant de constater que sans adjonction d'une masse liquidienne importante, l'H. A., induite à un moment critique, a pu rétablir spectaculairement une T. A. autour de valeurs estimables, permettant l'intervention.

Ainsi se trouve souligné l'un des avantages précieux de cette méthode, qui trouve une indication de choix au bénéfice du blessé blasté.

LES PLAIES VASCULAIRES DES MEMBRES

Théoriquement le blessé de guerre est un hémorragique. Aussi peut-il paraître étonnant que 10 observations seulement de plaies vasculaires de membres avec choc, aient été retenues en vue d'une H. A. au cours de la seconde période de l'expérimentation.

En réalité lorsque l'hémorragie aiguë n'a pas tué sur le champ de bataille, l'hémostase spontanée est une heureuse éventualité qui permet de sauver momentanément le blessé et de l'évacuer.

Et lorsque arrive dans une formation chirurgicale un blessé en état de choc du type *hémorragique dominant* avec tension effondrée, le geste qui s'impose est la transfusion rapide suivie de l'intervention. Quand il s'agit d'un membre, le garrot est fort utile et contribue à la réanimation en stoppant provisoirement la fuite sanguine. Il suffit de remplacer la masse sanguine perdue pour compenser le choc.

Chaque fois que la quantité liquidienne de remplacement de la masse sanguine trouve un contenant vasculaire complaisant, perméable et souple, la réanimation est aisée et ses résultats spectaculaires. C'est le domaine incontesté de la réanimation par transfusion.

Par contre lorsqu'il s'agit d'un *état de choc prolongé survenant à la suite d'une hémorragie importante (ou répétée)*, stabilisé d'une façon précaire à l'échelon avancé, la réanimation devient infiniment plus complexe à l'échelon suivant.

La vasoconstriction intéresse tout le système vasculaire, et les techniques habituelles standard de réanimation échouent ou deviennent dangereuses. Les perfusions massives dans les gros troncs veineux exposent à la surcharge cardiaque. Les transfusions rétrogrades intra-artérielles sont fréquemment responsables d'accidents ischémiques graves à l'avant-bras, aux doigts, comme il fut malheureusement observé à *Laouessan*.

Le sujet est agité et peut, sous les tropiques, en saison chaude, commencer une hyperthermie dont l'origine correspond à des causes multiples.

L'H. A. théoriquement, doit donc apporter un secours très précieux au réanimateur, à condition qu'il soit assez expérimenté pour suivre, par une transfusion appropriée, les progrès de la neuroplégie.

Le blessé vasculaire hémorragique choqué est, en effet, *extrêmement instable* comme la petite série de cas rapportés nous l'a montré.

Mais une première réflexion s'impose à la lecture des observations : du côté des décédés, il s'agit presque exclusivement de blessés par balle, avec fracas arthro-épiphysaire du genou (cinq cas), de l'épaule avec lésion plexielle (un cas).

Par contre, les blessés guéris étaient atteints par des éclats de grenade (un cas), de mortier (deux cas), de mine (un cas) ; une seule balle avec fracas épiphysaire.

La nocivité des plaies par balle est connue : on sait la gravité du fracas ostéo-articulaire associé, et principalement à proximité de la racine du membre.

Mais malgré tout on aurait pu penser que l'H. A. permettrait de sauver plus d'un cas sur sept fracas par balle, avec lésion vasculaire, tous suivis d'amputation.

On en viendrait à penser que, l'hémorragie aiguë étant mise à part, les dégâts souvent effroyables et complexes, nerveux, vasculaires, osseux, musculaires, occasionnés par l'explosion d'une mine enterrée, sont finalement moins meurtriers qu'une balle tirée d'assez près, entraînant des lésions en apparence comparables.

La force vive qui anime ces divers projectiles est différente. L'éclat en pra-

tique épuise la sienne assez rapidement dans les tissus ; il en résulte une chambre d'attrition dont le délabrement est directement en rapport avec la masse et la vitesse du projectile.

La balle au contraire transite les tissus. Son champ aérodynamique — surtout aux vitesses supra-soniques — détermine au-delà de la chambre d'attrition des lésions histologiques sévères, diffuses, étendues, sans compter l'irritation des plaques nerveuses.

Le tronc vasculaire ainsi frappé, sectionné, présente des lésions étendues de ses tuniques, une irritation plus grande que celle déterminée par l'éclat de même calibre.

L'état de spasme directement lié à l'irritation des tuniques vasculaires, entraîne un état clinique que nous avons avec LAPALLE, appelé *Choc vasculaire neurovégétatif*. Nous l'avons surtout observé après les plaies par balle, ou à la suite de plaies multiples par éclat sur un même tronc vasculaire.

C'est mettre ainsi l'accent sur cette seconde composante du choc (avec la diminution de la masse circulante), à savoir l'irritation du système neurovégétatif qui est ici en cause.

Il est donc intéressant de savoir dans quelle mesure la plaie vasculaire peut attendre un bénéfice des méthodes neuroplégiques.

1. — Quelques données statistiques.

1^o Heure d'arrivée à l'Hôpital.

La majorité de ces blessés de première urgence arrivèrent précocement à l'Hôpital d'évacuation.

TABLEAU IX

Heure d'arrivée à l'hôpital	Total	Guérison	DCD
de 1 à 3 heures.....	6	2	4
de 4 à 6 heures.....	3	2	1
au-delà de 12 heures (28 heures).....	1	—	1
Total.....	10	4	6

2^o L'état de choc lors de l'admission.

Deux blessés seulement étaient en état d'hémorragie aiguë, trois autres étaient extrêmement choqués avec une T. A. prenable mais inférieure à cinq de maxima. Pour les autres la T. A. était en apparence satisfaisante, mais oscillant autour de 9/10 de maxima avec tendance à s'effondrer.

En bref la majorité de ces blessés présentait un choc hémorragique dominant.

TABLEAU X

Valeur de la T.A.	Total	Guérison	DCD
Tension artérielle effondrée, ou tension prenable, mais effondrée au-dessous de 5 de maxima.....	6	2	4
Tension maxima instable entre 8 et 10	4	2	2
Total.....	10	4	6

Ajoutons que l'un ces blessés admis à la 28^e heure était hyperthermique à 40°.

3° *Le volume de la transfusion sanguine.*

Nous considérons les quantités perfusées par rapport à la valeur de la T. A. lors de l'admission.

TABLEAU XI

Quantité de sang perfusé	Total	GUÉRISON Valeur de la T.A.			DCD Valeur de la T.A.		
		o/o	< 8	valable	o/o	< 8	valable
0	1						1
0,750.....	2		1	1			
1,000.....	1		1				
1,250 à 2 litres.....	4			1	2		1
3 litres et plus	2					2	
Total.....	10	—	2	2	2	2	2

2. — **Quel a été le genre de mort des « hibernés vasculaires » ?**

Trois collapsus cardio-vasculaires : un au cours de la période de stabilisation (Obs. 175), deux au cours du réchauffement (Obs. 170 et 180).

Deux œdèmes aigus du poumon à la fin de la période de réchauffement (Obs. 127 — associée à une anurie — et Obs. 176).

Une urémie au troisième jour.

En ce qui concerne le collapsus cardiaque, une observation particulièrement instructive met l'accent sur ces désordres neurovégétatifs profonds chez le blessé vasculaire.

H. A. 175 — Ng V. V. — Deuxième classe — B. V. N.

— Blessé par balle le 26-5-53 à cinq heures.

— Arrive à Lanessan six heures après sans pouls ni T. A. avec un fracas sous-tronchantérien droit. Membre inférieur droit froid.

— Délabrement de la verge.

Réanimation au sang un litre + Dextran 500 + sérum glucosé 500 ml.

Déconnection neurovégétative I. M. — demi-dose.

En 30 minutes la T. A. a atteint 8/5 et deux heures après le début du déhocage elle est à 11,5/6. Mais le pouls est toujours rapide, la température centrale est à 39° et atteindra 40°7. H. A. décidée, qui abaisse la température rapidement.

Intervention 12 heures après la blessure.

Op : LAPALLE et CHIPPAUX-MATHIS.

Anesthésie avec intubation, oxygène,

Ligature du trépied fémoral, qui est intéressé. Désarticulation du genou. Pansement à plat.

Intervention supportée de justesse. Le blessé est laissé sur la table d'opération afin d'éviter toute mobilisation.

C'est ici que commence le drame, sous la forme d'un suintement séreux extrêmement abondant, distillant, qui transperce le pansement, inonde la table et le sol, obligeant l'infirmière à éponger ce dernier. Il en résulte une chute tensionnelle qui, malgré les injections de sang rouge, fait apparaître des troubles respiratoires bulbaires, et achemine le blessé vers le collapsus, quelques heures après le début de cette sérorragie.

Cette perte liquidienne par la synoviale articulaire a été mortelle. Elle est la traduction d'un état de choc clinique irréversible malgré l'H. A. On peut la rapprocher de cette exsudation sérohématique pleurale extrêmement abondante qui fut notée à deux reprises au cours d'autopsies de blessés décédés à la suite de chocs sévères (Obs. 147 — Abdomen déjà cité).

Dans quelle mesure l'H. A. est-elle responsable peu ou prou de cet accident? Le provoque-t-elle? Ou est-elle impuissante à le juguler?

C'est cette dernière hypothèse que l'on peut admettre car à l'autopsie de blessés choqués non hibernés le même fait a été observé, soit dans la plèvre, quelques fois dans le péritoine (cas discutable à cause de l'hématome rétropéritonéal associé), au niveau des synoviales articulaires du genou comme l'observation suivante en témoigne.

Obs. 361 — Ng. V. Ch. Deuxième classe. — B. V. N.

— Blessé le 26-9-53 par mine à six h. 30 à *Phu Mau*.

— Evacué par brancardage sur l'A. C. M. 21, où il arrive sans pouls et sans T. A. à 14 h 30.

Présente : à droite un arrachement du pied, mollet délabré, fracture ouverte de la rotule, enfin amputation traumatique de la jambe gauche — garrot de sécurité au-dessus.

Reçoit 250 cm³ de sang frais (groupe O), est déconnecté au Phénergan + Dolosal I. M.

Cette injection est répétée juste avant le transport à 16 h. 30 alors que la T. A. est remontée à 8/4, pouls 110. Évacuation en Sanitaire.

Arrivé à *Lanessan* à 18 h 30 : T. A. de nouveau effondrée : elle est rapidement stabilisée à

19 h 30 grâce à une transfusion de sang et de plasma (750 cm³ de sang, 750 cm³ de plasma, 500 de Subtosan).

Sous anesthésie générale, intubation, Nesdonal + éther et oxygène :

Intervention consistant à désarticuler le genou gauche, à amputer le pied droit et à faire une patellectomie droite. (Opérateurs : méd. cap. LAPALLE et méd. lieutenant THURIES).

Au cours de l'opération, troisième chute tensionnelle malgré une transfusion de 1 250 cm³ de sang, complétée ensuite par du plasma (750) et du soluté glucosé. Rétablissement d'une T. A. valable et d'une diurèse.

Cependant l'intensité du choc se traduit le lendemain par une *exhémie plasmatique au niveau des plaies*. L'alèze et les pansements sont inondés et l'on essaye de pallier cette perte par 750 cm³ de sang isogroupe et 750 cm³ de plasma. La T. A. est maintenue et la diurèse égale 2 litres 200 le lendemain (polyurie réflexe d'encéphalique ?).

Mais apparition d'un ictère, qui annonce l'hépatite aiguë : le tableau se termine par une hyperthermie, délire et coma.

Décédé le 29-9-53 à cinq heures du matin.

Nécropsie : le 29-9-53 à 10 heures.

Reins : hypercongestifs.

Poumons : accollement interne du poumon gauche au fascia endothoracique, aspect fréquemment rencontré chez les blessés morts de choc. Ce facteur favorise l'anoxie.

Cœur : caillot fibrineux adhérent aux piliers ventriculaires droits, et allant dans l'oreillette, l'artère pulmonaire et ses branches. Caillot également dans l'oreillette gauche.

Ainsi ce blessé a reçu en 24 heures : 2,250 litres de sang, 1,500 litre de plasma, 500 cm³ de Subtosan et un litre de soluté glucosé, soit près de cinq litres de liquides dont 50 p. 100 de sang : il n'est pratiquement pas sorti de son choc.

Certes on peut critiquer l'heure tardive de la transfusion. L'amputation de déchocage elle-même n'a pas rompu le cercle vicieux des influx nociceptifs issus des tissus arrachés.

Quoi qu'il en soit, un fait demeure : une sérorragie mortelle s'est manifestée, comme pour le blessé de l'H. A. 175.

En fait, il doit en être ici comme pour la thrombose cardiaque (dont un seul cas a été relevé pour les plaies vasculaires : H. A. 180). Le choc fait le lit de ces diverses complications qui apparaissent au cours de l'H. A. d'une façon plus fréquente, car celui qui doit mourir décède plus tardivement, et la déception étant plus grande, l'investigation nécropsique *systématique* est plus poussée.

Les deux cas d'œdème aigu du poumon sont particulièrement fâcheux.

Pour la première observation, l'induction de l'H. A. (Obs. 127) occasionna une onde thermique nette, mais qui s'affaissa rapidement. Les troubles respiratoires apparurent à la fin du réchauffement, mais ils ne firent sans doute qu'avancer l'échéance fatale, car le blessé était anurique (il n'avait reçu que 1 250 cm³ de sang rouge). L'autopsie ne révéla rien d'autre d'anormal.

Pour la seconde observation, la surcharge liquidienne peut être incriminée

avec cependant une certaine réserve, car ce blessé ne reçut que 3,500 l de liquides dont 1,500 l de sang rouge. Cette quantité suffit pour rétablir la tension que l'H. A. permit de maintenir.

On ne peut toutefois s'empêcher de remarquer que cet accident majeur qu'est l'O. A. P. est survenu proportionnellement plus souvent chez les blessés vasculaires ce qui montre chez eux l'importance et l'étendue des désordres neurovégétatifs, sans compter la difficulté d'un remplissage vasculaire correct évitant toute surcharge.

3. — L'H. A. lève-t-elle le spasme vasculaire au niveau d'un tronc vasculaire irrité?

C'est une question que l'on peut se poser en présence de faits per-opératoires observés sur des blessés choqués et hibernés.

Deux observations que nous avons retenues donnent en partie la réponse à cette question.

La première concerne une hibernation pratiquée suivant la technique adoptée à Lanessan et inspirée des techniques initiales de LABORIT.

Obs. n° 7 (Hibernation suivant formule primitive).

N. V. H. — Prisonnier Vietminh.

— Blessé le 19-1-1953 à une heure par éclats de mortier.

Ne peut être soigné que le surlendemain par l'A. C. P. 3.

Est évacué sur Lanessan où il arrive le 21-1-53 à 14 heures.

— Polycrissage des fesses et membres inférieurs — blessé fatigué.

— Après une préanesthésie à la morphine, on pare les plaies et notamment on retire un volumineux éclat du quadrat supéro-interne de la fesse gauche. Pansement à plat.

— Le 1-2-53, hémorragie secondaire de l'artère fessière gauche, cédant au tamponnement hémostatique. État général médiocre — Thérapeutique : antibiotiques et toniques — Petite transfusion de sang frais.

— Dans la soirée du 4-2-53, nouvelle hémorragie, cette fois extrêmement grave avec état syncopal. Anémie.

— On décide de pratiquer la ligature de l'artère hypogastrique gauche.

— Une transfusion de sang et des hémostatiques permettent de demeurer maître de l'hémorragie.

Mais l'état est singulièrement inquiétant puisque toute la nuit du quatre au cinq et dans la matinée du cinq la maxima n'a jamais dépassé six ou sept. On décide de pratiquer une H. A. suivant la méthode primitive de LABORIT à savoir induction du mélange M₂ (avec Largactil) injecté toutes les 10 minutes par fraction de un cm³. Un quart d'heure après la première injection (alors que depuis minuit le blessé n'a reçu que 750 cm³ de liquide), réapparition d'une T. A. valable à 10/5, qui se maintient et atteint 11,5/7 à 16 heures, quand on décide d'intervenir.

— Intervention à 16 heures.

Op. : Lt-Colonel CHIPPAUX — Lieutenant ROUGERIE.

Anesthésie : intubation, éther, Pentothal.

La T. A. = 11,5/7 — Pouls à 140 — Température 35°8 — Respiration : 18.

Laparotomie médiane sous-ombilicale ; recherche difficile de l'hypogastrique qui est étrangement spasmée et de la grosseur de l'uretère. Les iliaques primitives et externes sont vigilantes et l'onde systolique n'est perceptible qu'à la palpation. C'est ce qui permet de distinguer l'hypogastrique et de la lier. Fermeture en trois plans. Dès la ligature achevée, spectaculairement les vaisseaux se remettent à battre.

— Suites normales de l'hibernation qui est continuée avec le mélange M2 toute la journée du six.

— Pas d'incident au réchauffement qui à cette époque s'effectuait par simples injections répétées du M1, en injections décroissantes et espacées, pendant 3 jours dans le cas présent.

— Guérison.

Ainsi la vasoconstriction intense de l'hypogastrique gauche n'a pas cédé à l'action de la chlorpromazine. Par contre le reste du système vasculaire périphérique a répondu par une vasodilatation suffisante, compensée par une transfusion très étalée de 1 750 cm³ de sang et de plasma pré-opératoire, sans compter, 750 per-opératoire, 750 de plasma, et un litre de soluté glucosé pour les 36 heures suivantes.

4. — L'H. A. et le traitement du choc vasculaire.

La seconde observation que nous rapportons présente, comme on le verra, un point commun avec la précédente : celui de la persistance de la vaso-constriction de l'arbre vasculaire lésé. Mais elle nous paraît démonstrative en ce qui concerne l'intérêt de l'H. A., en regard d'un état de choc vasculaire sévère.

H. A. 120 — E. C. — Officier Européen.

— Blessé le 4-4-53 à neuf heures par mortier de 88, qui est tombé à deux mètres de lui.

— Est évacué sur *Lanessan* par hélicoptère où il arrive à 11 h. 45.

Présente :

— Transfixion de la face postérieure du creux poplité gauche avec lésion vasculaire certaine ;

— polycrissage de la jambe gauche ;

— choc sévère : T. A. 6/2 — Pouls 140 — Conscient.

LABORIT et HUGUENARD procèdent eux-mêmes au déchocage, en premier lieu après isogroupage et transfusion I. A. (Artère radiale gauche au poignet) d'un litre de sang passé en une heure. En même temps, dans une veine du pli du coude droit, on injecte le cocktail O.

Un quart d'heure après le début de la transfusion artérielle, on commence l'induction.

La Tension Artérielle ayant atteint 8/4 et l'état crépusculaire étant obtenu, on peut une heure après le début du déchocage, pratiquer l'intervention.

Intervention.

Op. : Méd. Lt-Colonel CHIPPAUX et Méd. Principal LABORIT. Anesthésie : Pentothal (0,40) et oxygène. Méd. Lt HUGUENARD.

Exploration large du tronc fémoro-poplitée et de l'artère fémorale superficielle gauche (en position de MAURER).

Ligature des deux extrémités de la veine fémorale sectionnée par l'éclat au niveau de l'anneau du troisième adducteur. A noter que la veine saphène interne est également lésée.

L'artère fémorale est étrangement spasmée. Elle le demeure malgré une infiltration large de sa gaine avec une solution de Novocaïne à 0,50 p. 100.

Parage d'une plaie de la loge antérieure tibiale gauche avec aponévrotomie large.

Les suites sont favorables en ce qui concerne le déroulement de l'H. A. Mais *on doit quelques jours plus tard désarticuler le genou gauche* par suite d'une gangrène par ischémie.

— A noter par ailleurs, une gangrène ischémique sèche des extrémités des trois doigts internes de la main gauche, consécutive à l'injection intra-artérielle.

Incontestablement, l'H. A. a assuré le déchocage et la sécurité d'une intervention de longue durée, au cours de laquelle le blessé a dû être changé de position pour découvrir les vaisseaux, et parer les plaies.

La persistance du spasme au niveau de l'artère fémorale est-elle liée seulement à l'irritation propre du vaisseau par le projectile? Ne faut-il pas y ajouter l'irritation entretenue par la plaie de la tibia antérieure, sans compter le spasme des artérioles éclatées au sein des masses musculaires « soufflées » du mollet? C'est ce que l'on peut penser d'après l'observation d'autres cas superposables.

Mais un autre facteur doit être envisagé. Celui de l'absence de circulation de retour. Les veines, fémorale et saphène interne étant interrompues, le flot artériel se trouve entravé, bute contre une résistance qui crée et entretient un état de spasme aigu, localisé à l'arbre vasculaire intéressé.

Ainsi la partie était perdue d'avance pour ce blessé dont le système veineux était lié, ce qui a entraîné le syndrome ischémique secondaire.

Les agents pharmacodynamiques utilisés ici jouèrent un rôle *actif neuroplégique*, mais *vasoplégique local insuffisant*. Ils permirent le déchocage, mais non la détente souhaitée au niveau de l'arbre vasculaire du membre intéressé, la lésion artérielle ayant été traitée.

5. — L'H. A. et l'échec de la transfusion sanguine.

La défaillance de la transfusion sanguine est ici particulièrement intéressante à retenir et l'observation du blessé opéré par le médecin-commandant AULONG est à ce sujet fort instructive.

H. A. 230 (Méd. Com. AULONG). — A. B. A. 1/1 R. T. M.

Blessé le 19-11-53 à 17 h. 45 par balle.

Admis à Lanessan le même jour à 19 h. 45.

Présente : Une fracture ouverte de la jambe droite par balle, garrot placé à mi-cuisse inefficace, brancard rempli de sang rouge.

Choc hémorragique intense : T. A. 0/0, Pouls ?, Température 37°.

Réanimation : Transfusion par voie I. V. saphène au triangle de Scarpa sous pression à la poire de 750 cm³ en 20 minutes. La T. A. réapparaît avec seulement un maxima à 8, sans minima, puis T. A 8/6 au bout d'une heure. Pendant une heure encore on transfuse 500 cm³ de sang. La T. A. se maintient difficilement. On décide alors d'hiberner. A ce moment un sondage vésical donne 50 cm³ d'urines claires.

Hibernation typique de LABORIT avec transfusion parallèle de 500 cm³ de sang. *Le déchocage est alors spectaculaire.*

Intervention à 23 h 40.

Opérateur : Médecin Commandant AULON.

Anesthésie : à minima : oxygène.

Désarticulation du genou droit.

Suites simples avec onde hypothermique (par potentialisation des anesthésiques) et léger dentelé hyperthermique au réchauffement (stabilisation).

Cette observation rejoint l'observation H. A 202 et nous renvoyons aux commentaires du chapitre précédent.

LES PLAIES DU MÉDIASTIN

Parmi les observations d'hibernés à *Lanessan*, six sont particulièrement intéressantes et instructives.

Trois concernent des plaies vasculaires de la base du cou et trois autres, de l'aire cardiaque avec pénétration du péricarde ou du cœur.

Plaies de la gerbe vasculaire du cœur.

Les observations de plaies des gros vaisseaux de la base du cou dans leur portion intra-médiastinale, quoique rares, s'observent en urgence.

Connues pour être graves en raison de leur situation anatomotopographique et de leurs conséquences physiopathologiques, ces plaies exposent de plus à des échecs du fait de l'inondation cataclysmique du champ opératoire.

Parmi les plaies de la base du cou, il importe de distinguer la lésion vasculaire authentiquement intramédiastinale, de la lésion siégeant juste au-dessus du plan sterno-claviculaire.

Dans un cas comme dans l'autre, il faudra intervenir en taillant un auvent sterno-costo-claviculaire plus ou moins large, ou encore pratiquer la sternotomie médiane, très en faveur en chirurgie thoracique.

S'il est relativement aisé pour une plaie basse du cou de placer un lac d'hémotase provisoire dans un médiastin anatomiquement intact, par contre il est très difficile et très dangereux de traiter une lésion vasculaire fraîche siégeant au contact de la crosse aortique, dans un médiastin infiltré par le sang de l'hématome, et dont tous les éléments sont déformés ou déplacés.

Dans un cas comme dans l'autre l'intervention, longue et délicate, nécessite

une réanimation et une anesthésie de qualité, et c'est ici que l'H. A. peut rendre service.

Si nous retenons les plaies strictement intramédiastinales, avec BORGEIX et LAPALLE nous avons observé six blessés en 1953 à l'Hôpital Lanessan.

Trois d'entre eux décédèrent rapidement d'un choc irréversible du type hémorragique, avec une anoxie prolongée aggravée par compression trachéale, ou par emphysème médiastinal aigu.

L'un de ces blessés fut hiberné. L'induction rapide stoppa une hyperthermie menaçante (40°2), mais ne put empêcher l'évolution fatale ; le décès survint au cours de l'incision du plastron et l'autopsie montra non seulement une section du

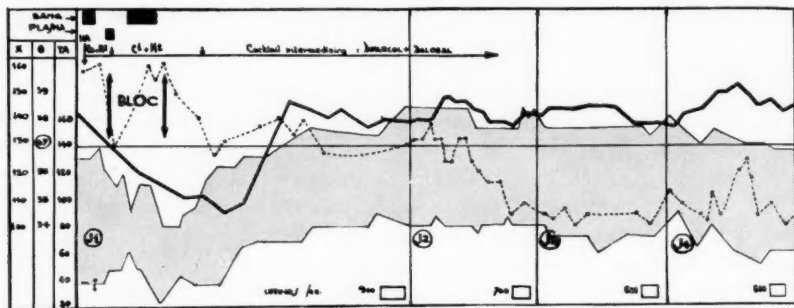


FIG. 8. — H. A. 198.

Plaie de la gerbe vasculaire du cœur ;
suture de la carotide primitive gauche et ligature du trépid jugulaire ; guérison.

tronc veineux brachiocéphalique, mais des lésions artérielles et nerveuses associées très importantes, la balle, cause de tout le drame, ayant été tirée à courte distance.

L'H. A., raisonnablement, ne peut ici être mise en cause.

Par contre elle permet d'assurer un succès opératoire particulièrement brillant pour l'un des 3 autres blessés admis à Lanessan, avec une T. A. et une hémostase provisoire spontanée valables,

H. A. 198 — L. V. Y. — Partisan Thaï (fig. 8). —

— Blessé à Nasan le 7-8-53 par éclat de mortier à 19 heures. Est évacué immédiatement sur Hanoï par Dakota. Est hospitalisé à Lanessan à 21 h. 40.

— Présente : T. A. 15/10, pouls 140 — Température 37°5.

1° Garrot au niveau de l'avant-bras gauche, pour plaie de la main gauche : garrot assez efficace que l'on enlève progressivement sans incident.

2° Transfixion cervico-médiastinale gauche avec orifice d'entrée punctiforme à un doigt en dehors de l'articulation sterno-claviculaire gauche. L'éclat est repéré radiologiquement à la

hauteur du col de la deuxième côte. Hématome pulsatile médiastino-carotidien gauche, souffle et thrill importants.

3° La radiographie montre en outre une opacité dense qui coiffe l'ombre cardiaque.

— On décide de s'abstenir, l'état immédiat n'étant pas alarmant.

Traitement : antibiotiques et déconnection neurovégétative habituelle.

Mais insensiblement dans les heures suivantes apparaissent des signes d'aggravation par compression médiastinale et laryngée.

— On décide d'intervenir dans la matinée du neuf, après H. A.

— Induction de l'hibernation à neuf heures.

Intervention chirurgicale ()*.

Anesthésie : Ether + oxygène sous intubation + curare. Durée de l'intervention trois h. 45.

Voie d'accès de FIOLE et DELMAS en pratiquant un volet claviculo-sternal et en réséquant l'extrémité antérieure de la première côte.

On pratique :

1° Une résection du trépied veineux jugulaire interne, sous-clavier et tronc brachiocéphalique gauche. Ce trépied a été déchiré par l'éclat.

2° La suture par points séparés en U d'une plaie latérale de la carotide primitive gauche. Réfection de la paroi. Immobilisation plâtrée type Minerve.

— L'intervention est supportée bien qu'il existe un volumineux hématome et qu'il n'y ait qu'un litre de liquide transfusé, pré et per-opératoire (250 cm³ de plasma + 750 cm³ de sang).

— Évolution bonne malgré un réchauffement trop brutal.

Le pouls est resté constamment élevé.

— Guérison.

Cette observation souligne, quant à nous, l'intérêt de l'H. A. pour prévenir un choc opératoire en vue d'une intervention qui s'annonce délicate, difficile, dans une région très réflexogène.

En ce qui concerne les plaies de la base du cou nécessitant une hémostase préalable intramédiastinale, un seul cas fut observé à Lanessan pendant l'année 1953. Étant donné l'excellent résultat obtenu grâce à l'H. A. pour L. V. Y. il fut décidé également d'hiberner L. V. D., soldat vietnamien du Commando 42.

H. A. 201 — L. V. D. — deuxième classe (fig. 9).

— Blessé par éclat de grenade le 18-8-53 à quatre heures. Evacué en sanitaire.

— Admis à Lanessan le 18-8-53 à 12 h. 30.

— Présentait une plaie pénétrante du cœur dans la région sous-claviculaire droite avec signes certains de plaie jugulo-carotidienne au niveau de la carotide primitive droite.

En outre la clinique et les radiographies apportent la certitude d'une plaie de l'œsophage,

— L'extension de l'hématome dans les espaces cellulaires du cou entraîne un œdème du larynx, une déviation de la trachée, des signes menaçants d'asphyxie qui rendent l'intervention urgente.

— On décide de pratiquer l'intervention sous hibernation artificielle, car on redoute le choc

(*) Le protocole opératoire détaillé a été publié dans les annales de Chirurgie — CHIPPAUX, BORGEIX et LAPALLE 1956, Pages 1187-1198.

per et post-opératoire souvent observé au cours des interventions de chirurgie vasculaire avec lésions associées des viscères du cou.

— L'induction de l'hibernation avec perfusion parallèle de plasma s'avère suffisante, l'hémorragie ayant été discrète.

— Nécessité d'une intubation trachéale en raison de l'aggravation des troubles respiratoires lorsque le malade est sous hypnose, et a perdu ainsi le contrôle des mouvements d'inspiration et d'expiration forcés par lesquels il compensait la gêne respiratoire due à l'œdème du larynx.

— Au cours de l'intervention on ne note pas de choc per-opératoire. La baisse tensionnelle brutale et très fugace que l'on observe au début (à 21 h 15) relève non pas du transport sur la table comme cela se produit parfois, mais d'une apnée provoquée par une injection de Pentothalcurare.

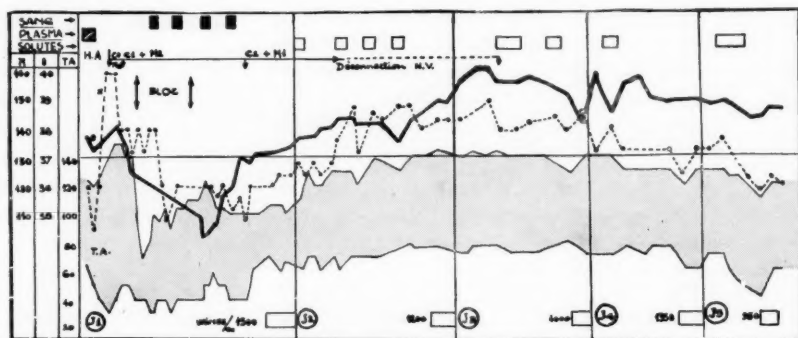


FIG. 9. — H. A. 201.

Plaie vasculaire du cou avec lésion de l'œsophage.

L'hibernation permet une intervention majeure sans un besoin exagéré de sang.

— Après une très courte période de respiration assistée, réapparition des mouvements respiratoires spontanés. La T. A. revient à son niveau normal.

— Intervention : Op. : méd. Lt-Colonel CHIPPAUX, méd. cap. LAPALLE, et méd. Lt THURIÉS.

— Découverte des vaisseaux de la gerbe cardiaque par l'incision de FIOLE et DELMAS modifiée.

— Artériectomie de la carotide primitive, phlébectomie de la jugulaire int., suture de l'œsophage qui est déchiqueté sur près de 2 cm.

— Trachéotomie basse, gastrostomie de sécurité.

— Durée : deux h. 30.

Au cours de l'intervention la chute thermique s'est accusée et atteint 34°2 — Choc post-opératoire très discret. Perfusion de sang per-opératoire = 500 cm³ et post-opératoire immédiat = 500 cm³.

— Réchauffement entre 0 h. 12 et 0 h. 30 sans incident.

— Guérison.

Nous ferons remarquer que les deux blessés hibernés dont nous venons de parler (H. A. 198 et 210) supportèrent l'intervention sans l'aide de transfusion importante (750 cm³ pour le premier — 1 000 cm³ pour le second). Et cependant il s'agissait d'opérations majeures.

C'est ici souligner l'intérêt de l'H. A. sans évidemment conclure qu'on saurait se passer d'une transfusion, et les plaies de l'aire cardiaque opérées à Lanessan démontrent qu'à ce sujet les chirurgiens n'hésitèrent pas à perfuser largement au moment opportun.

LES PLAIES DE L'AIRE CARDIAQUE

Quatre blessés furent hibernés à Lanessan pour plaie du cœur et du péricarde. Deux subirent l'intervention sur l'aire cardiaque et guérirent. Les deux autres décédèrent, mais l'étude de leur cas est très instructive.

Dans le premier cas (H. A. 119) l'H. A. ne peut être mise en cause, car il s'agit d'un hémopéricarde avec péricardite traumatique consécutive opérée trop tardivement, ou trop précocement, par rapport au moment de la blessure. Ce blessé, opéré 10 jours auparavant en Antenne Chirurgicale pour plaie de l'abdomen, avait progressivement organisé un hématome péricardique qui enchâssait dangereusement le cœur. L'H. A. permit d'opérer ce blessé et de pratiquer une exérèse élargie de la coque péricardique. Mais un hémothorax gauche collabant le poumon (plaie pleuropulmonaire associée) entraîna une anoxie irréversible.

De même l'H. A. n'est pas responsable du second décès (H. A. 172 — Tableau III — Abdomen).

Rappelons que ce Vietnamien avait été polycrêlé par éclats de mortier dont certains extrêmement fins étaient très difficiles à préciser par radiographie. Et cependant certains d'entre eux, au nombre de trois, parvinrent à transfixer le sternum, la paroi cardiaque et se fixèrent dans la paroi inter-auriculoventriculaire.

L'H. A. était indiquée ici pour prévenir tout orage neurovégétatif dont le cœur aurait alors fait les frais, un hémopéricarde compliquant déjà le tableau clinique.

Nous savons que l'intervention sur l'abdomen se déroula correctement avec rétablissement rapide du transit.

Malheureusement des signes de défaillance cardiaque se manifestèrent chez ce sujet d'aspect chétif, malnutri chronique, au myocarde « béribérique » (FABRE).

Ces signes survinrent à deux reprises dans les suites opératoires, et, finalement, décès brutal malgré les soins antérieurs (ponction du péricarde, tonicardiaques, oxygène, etc.) au 17^e jour de la blessure.

C'est l'autopsie qui précisa exactement la lésion. Rappelons que les cavités cardiaques étaient vides de tout caillot.

Les deux autres observations cette fois concernent des guérisons. Une plaie de l'oreillette droite caractérise la première.

H. A. 142 — V. R. — Sergent — 2/2 R. T. A. (fig. 10).

— Est admis à Lanessan le 23-4-53, à 20 h. 20, en urgence, parce que, à 19 h. 45, le même jour, il a été poignardé à la périphérie de Hanoi.

— Présente : une plaie linéaire, de deux cm environ, dans le quatrième espace intercostal gauche, en dehors du sternum.

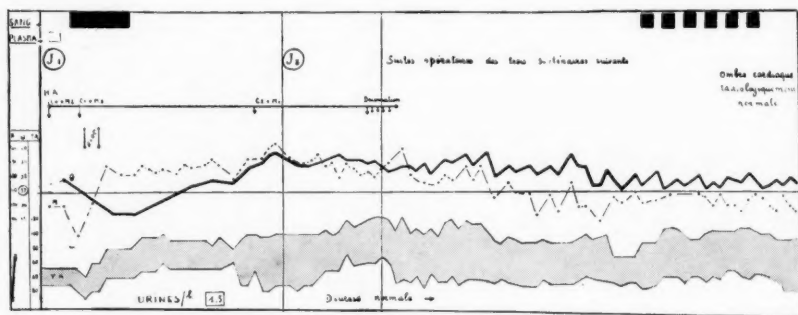


FIG. 10. — H. A. 142.
Plaie de l'oreillette droite ; intervention sous hibernation. Guérison.

— Ce sous-officier est très choqué avec agitation — pouls à 100, arythmique, — T. A. = 5/3 Température 37°7. La radioscopie au triage permet de noter : « un agrandissement de l'aire cardiaque qui est d'aspect arrondie et immobile dans son ensemble.

— Les bruits du cœur sont assourdis, mais perceptibles.

Il est amené de suite en salle d'opération et l'on met en œuvre une hibernation classique. Il est 20 h. 30.

— Dès les premières injections du cocktail lytique, le sujet redevient calme, sa respiration se régularise et se ralentit. Les pouls carotidien et fémoral sont seuls perçus. Il existe des poses en relation directe avec les temps d'inspiration.

— Le blessé est placé d'abord en position horizontale, puis tête basse. On note alors une cyanose céphalique nette, avec turgescence des veines jugulaires, qui contraste d'ailleurs avec un pouls capillaire normal au niveau des doigts.

— Le blessé est remis en position horizontale, et même la tête légèrement plus haute — qui sera celle, d'ailleurs, de la position opératoire, — le bras gauche ayant été relevé en abduction.

— A 21 h. 20, on commence une perfusion de 500 cm³ de sang, car la tension artérielle chute insensiblement et l'hibernation ne paraît pas suffisamment profonde pour permettre l'intervention.

Toutefois, vers 22 h, soit deux heures et demie après la blessure, on décide d'intervenir. La tension artérielle est tombée à 4/0 et la perfusion sanguine ne peut être continuée sans danger.

— Intervention sous A. G. en C. F. avec éther + oxygène + intubation.

Op. Méd. Colonel CHIPPAUX — Cne LAPALLE — Lt THURIES — Thoracotomie gauche par voie de Sailerbruck dans le quatrième espace intercostal, qui est d'ailleurs le lieu de pénétration du poignard.

— Résection de la quatrième côte jusqu'au sternum, lui-même entamé, après ligature de la mammaire interne.

— Ouverture du péricarde et arrimage de la pointe du cœur par un point au catgut (artifice de Bec). Ce geste permet d'attirer le cœur droit et de traiter la plaie de l'oreillette droite qui présente une déchirure transversale de deux cm.

— Suture de cette plaie par des points isolés : des fuites par les orifices créés par l'aiguille obligent à placer un nœud au lin, qui enserre la totalité de la plaie et évagine les points de suture.

— Suture du péricarde au catgut par points séparés après injection de 400 000 unités de Pénicilline dans la cavité.

— Fermeture du thorax après avoir asséché la cavité pleurale (*en tout on a aspiré 1 litre 500 de sang*).

— Réexpansion pulmonaire.

Fermeture des plans superficiels, malheureusement sans drainage systématique de la plèvre.

— L'intervention fut conduite sous hibernation :

— La température qui était restée à 37° avant l'intervention, est à 35°4 après celle-ci.

— Le pouls subit au contraire une accélération mais reste bien frappé.

— La tension artérielle maintient une bonne différentielle et s'améliore rapidement dès l'hémostase cardiaque assurée.

— Transfusion de sang = 750 cm³ ce qui fait un litre 500 avec ce qui a été perfusé en préopératoire (sans compter 250 cm³ de plasma et les solutés de l'H. A.).

Suites immédiates bonnes sous hibernation, selon le schéma de LABORIT-HUGUENARD.

Le réchauffement se produit dès la fin du cocktail n° 1, le lendemain 25-4-53, vers midi.

On note alors :

— un bon faciès, non cyanosé ;

— une respiration ample et régulière ;

— un pouls bien frappé : 125-130.

A l'auscultation :

— Cœur : frottement péricardique — Tendance à l'égalsation des bruits, mais pas de troubles du rythme.

— Pas de dissociation entre le rythme du cœur et celui du pouls.

— Par contre, le pouls jugulaire est net et paraît plus rapide que le rythme cardiaque.

— Poumons : Murmure vésiculaire perçu sur la totalité du champ gauche, confirmant l'impression que l'on avait eue au cours de l'intervention, d'une bonne réexpansion pulmonaire.

26-4-53. — Second jour de l'intervention.

— État sensiblement stationnaire, mais malade légèrement polypnéique et température à 39° persistant malgré la gamme des antibiotiques dispensée.

27-4-53.

— Bruits du cœur normaux.

— Eréthisme cardiaque avec frottements péricardiques, mais aucun souffle.

— Le pouls jugulaire a disparu.

— Pas de cyanose.

— Malheureusement, une température s'installe avec signes d'épanchement pleural à gauche. Ce dernier est traité par ponctions les jours suivants.

— Guérison et rapatriement le 20-5-1953, sur le s/s Pasteur.

Un contrôle graphique réalisé la veille a montré une image cardiaque normale.

Il n'a pu être pratiqué d'électro-cardiogramme, aucun appareil n'étant en état de marche, tant en secteur civil que militaire à Hanoï à cette époque.

Pour la seconde observation, il n'y a pas pénétration cardiaque, mais seulement plaie profonde du myocarde gauche avec hémopéricarde et plaie pleuro-pulmonaire associée.

H. A. 152 — T. V. K. — Vietnamiens.

Polyblessé par éclats de mine le 5-5-53, à 12 heures à *Son Tay*.

— Demeure à l'infirmerie puis est évacué par sanitaire sur *Hanoï* (durée : une heure).

— Arrivée à *Lanessan* à 19 heures.

Blessé fatigué, dyspnéique — T. A. = 8,5/6, Pouls 120, Température = 38°, Polycribrilage de la face antérieure du tronc.

On note une porte d'entrée punctiforme au milieu du manubrium sternal à la hauteur du quatrième espace. Elargissement de l'aire cardiaque sur le bord droit du sternum et hémithorax sur toute la plage pulmonaire gauche.

Une radiographie repère l'éclat au niveau de la sixième côte gauche sur la ligne axillaire moyenne. Par ailleurs éclats dans les parties molles du genou gauche et du bras droit.

On entreprend une perfusion du sang non isogroupe (250). La T. A. remonte sensiblement mais la dyspnée est de plus en plus importante.

L'intervention endothoracique étant nécessaire, l'hibernation est décidée, et l'induction commence à 19 h. 40.

La T. A. présente comme caractéristiques une maxima et une différentielle élevées : à 22 heures elle est en effet de 13/5, avec pouls non modifié à 120 et une température à 38°5. Enfin une respiration à 32 à la minute.

A minuit on décide d'intervenir : T. A. 13/9 — Pouls 120.

Protocole — Op. Drs CHIPPAUX, LAPALLE, THURIES. Anesthésie : Intubation, oxygène, éther, Flaxédil. Pleurotomie avec résection costale de la quatrième côte gauche et abrasement à la pince gouge du rebord sternal, parant au passage la plaie transfixiante.

L'hémithorax gauche est rempli de sang : aspiration d'un litre. On décèle une plaie transfixiante du lobe pulmonaire inférieur. Excision et suture des deux orifices au lin fin prenant en masse le parenchyme. La cavité asséchée, on examine le cœur.

Le péricarde présente deux plaies punctiformes au niveau du ventricule gauche. Excision et agrandissement de la brèche. On aspire quelques dizaines de centimètres cubes de sang épanché dans la cavité péricardique.

Le myocarde présente une plaie linéaire profonde mais non pénétrante au niveau du ventricule gauche. Suture par des points au catgut serti fin.

Au cours de la suture début de fibrillation qui cède spontanément. Suture de la brèche péricardique à points séparés au lin serti fin.

Réexpansion du poumon et fermeture du thorax en 3 plans : catgut sur la plèvre, fil d'acier sur le plan musculo-aponévrotique, crins avec bourdonnet sur la peau.

Drainage pleural déclive avec aspiration.

— L'intervention a duré une heure. Le blessé a été laissé à plat. La T. A. n'a pas bougé. Le pouls s'est accéléré. Une transfusion de 250 cm³ de sang a été pratiquée per-opératoire, soit en tout 500 cm³ en pré et per-opératoire de sang rouge, sans compter 250 de plasma et 500 de Subtosan pré-opératoire.

— Le blessé, revenu en réanimation, l'hibernation est continuée. Toutefois la T. A. présente à nouveau une maxima relativement élevée — entre 12 et 13 — et une différencielle oscillant entre 8 et 10. Le pouls est assez variable, de 116 à 140. La température, qui est de 37°2 en fin d'observation, remonte progressivement pour atteindre 39° à sept heures.

On décide d'interposer entre le M2 (Phénergan-Dolosal-Largactil) et le mélange du réchauffement, un mélange intermédiaire contenant du Diparcol en lieu et place du Largactil. Ce cocktail, mis en route à midi le 5-5-53, se termine à 22 heures le même jour. Immédiatement la température remonte et atteint 39°9 le 7 à une heure du matin. Après un clocher à 41°9 vers 10 heures, elle redescend définitivement.

— Le 26 mai (soit trois semaines après) la radioscopie montre une ombre cardiaque normale, une image pulmonaire normale à l'exception du sinus gauche émuoussé.

Cliniquement, persistance d'un pouls rapide, fait que l'on observera encore quelques semaines après, lors de la sortie de l'hôpital fin juin.

Le hasard — malheureux — a voulu que ce Vietnamiens, revenu de son propre chef au combat, soit blessé une seconde et dernière fois, le 9-9-53. Il s'agissait d'une plaie transfixiante par balle datant de plusieurs heures à la fesse droite avec plaie du rectum. Un essai de déchocage au sang rouge (deux litres) et blanc (0,500 l), sans compter un litre de soluté, ne parvinrent par cette fois à éviter l'*exitus* dans un tableau de choc intense (toxi-infection).

Une intervention toutefois put être pratiquée, montrant un délabrement rectal sous-péritonéal très grand avec infection généralisée à tout le bassin. Un anus gauche fut rapidement réalisé ainsi qu'une large mise à plat du côté de la fesse.

L'autopsie, permit d'exposer l'hématome pelvien diffus, infecté, infiltrant tout le petit bassin. C'est lui qui était cause du choc toxi-infectieux dont le blessé est mort.

Du côté du thorax, des adhérences péricardo-pleuro-pulmonaires existaient à l'aplomb de la cicatrice. Elles étaient solides et le clivage du doigt entraîna des languettes de parenchyme pulmonaire. Elles existaient, mais facilement clivables, du côté du cœur. Ce dernier était libre de tout caillot et apparemment sain.

Si nous nous en tenons aux faits, ces deux dernières observations font honneur à l'H. A. et tout particulièrement celle qui intéresse la lésion de l'oreille droite.

L'étude de la courbe permet d'affirmer que l'on est intervenu peut-être avec

un léger retard, mais sans toutefois que l'on ait eu besoin d'une transfusion préalable importante.

L'H. A., grâce aux lytiques perfusés correctement, a stabilisé ce blessé. Le changement spectaculaire, « le virage » de l'état hémorragique sont les faits frappants qui furent observés. On peut ajouter que la T. A. demeura stable avec fort peu de sang (250 cm³ blanc + 500 cm³ rouge). Elle traduisait un état de choc, certes, mais non encore évolutif vers l'irréversibilité ; cette affirmation pouvait être faite d'après l'aspect clinique. L'H. A. préservait donc la circulation périphérique, empêchant le shunt métartériolaire de se produire.

Mais il est évident que toute attente prolongée risquait d'être fatale. La neuroplégie permit de pratiquer l'ouverture du volet thoracique sans hâte choquante, et de traiter la plaie de l'oreillette, mais cette fois sous le couvert d'une transfusion de sang rouge (1 000 cm³).

Faut-il en conclure que l'H. A. rend service dans tous les états hémorragiques aigus et qu'il est logique d'envisager son aide systématique ?

Il doit être noté que le calme prolongé de l'hibernation, en supprimant en pré- et post-opératoire l'angoisse du blessé, que la suppression des réflexes nocifs dus aux tractions sur le cœur et la gerbe vasculaire de la base, sont deux éléments importants de succès surtout pour des blessés que l'on traite en urgence.

C'est dans ce sens, mais avec une certaine modération, que l'on doit conclure.

Il ne s'agit pas d'hiberner tous les blessés du cœur. Très souvent une déconnection profonde, bien induite, servant de préanesthésie, permettra d'obtenir de beaux résultats, comme ce fut le cas pour l'extraction d'un éclat du ventricule droit pour un autre blessé traité à *Lanessan*.

L'H. A. en urgence, dans un hôpital de campagne, doit en définitive, être réservée aux cas complexes, comme celui de l'observation 172 où plusieurs interventions doivent être envisagées : temps thoracique, puis temps abdominal, ou l'inverse, ces temps pouvant alors se succéder sans créer au Chirurgien des soucis autres que ceux de la tactique opératoire.

Dans tous les autres cas c'est le sens clinique qui doit guider pour poser l'indication d'une H. A.

LES PLAIES PLEURO-PULMONAIRES

Cinq observations seulement d'H. A. furent pratiquées à *Lanessan* pour plaie thoraco-pulmonaire.

Trois blessés décédèrent. Il s'agissait dans tous les cas de polyblessés graves.

Si nous les envisageons, à titre documentaire, par ordre d'admission, le premier concerne un blessé du thorax avec pénétration abdominale (H. A. 196).

Mais en réalité, le thorax dominait, et l'H. A. permit de pratiquer par voie abdominale (premier temps) une suture de la grande courbure de l'estomac, une suture du diaphragme au lin.

Le temps thoracique (second) permit de parer deux plaies délabrées pulmonaires, de suturer le parenchyme et de ramener le poumon à la paroi. Une hyperthermie s'annonça au réchauffement et ne put être jugulée à temps. D. C. D. à la 36^e heure de l'hibernation. L'autopsie fut strictement négative.

La seconde hibernation (H. A. 181) fut tentée pour traiter un polyblessé par balle : thorax et bassin. Le décès survint au cours de la phase de stabilisation après une induction correcte sous perfusion de 1 250 cm³ de sang. La T. A. de 5/2 passa trop rapidement à 14/4 (ce qui déjà était un signe fâcheux) en une heure et demie.

Le décès survint brusquement avant l'intervention et l'autopsie révéla entre autre une section de la trachée.

Le troisième cas (H. A. 182) concerne une hibernation commencée en antenne chirurgicale à *Nasan* (Haute Région Thaï) par le Médecin Capitaine CHARTRES. Cette hibernation induite lentement, sous couvert d'une transfusion de sang frais (750 cm³) permit un déchocage sur place et une amputation à l'anesthésie locale.

Le blessé, confié à une I. P. S. A. put être évacué le soir même sur *Hanoi* avec trois plaies soufflantes qui avaient été sommairement obstruées le matin à l'Antenne, et qu'il fallait traiter.

La radiographie, pratiquée dès l'arrivée, révéla des éclats volumineux criblant la paroi, le creux axillaire gauche, et ayant pénétré le thorax.

Le blessé paraissant stabilisé, on tenta à l'anesthésie locale de pratiquer un parage qui se révéla fatal. Il faut ajouter toutefois que cette intervention fut pratiquée à la fin de la période de stabilisation, au moment où l'on allait commencer le réchauffement. Ce fut une erreur grave qui montre en tout cas combien il faut être très sévère dans le choix du moment d'une intervention itérative.

Des deux dernières observations concernant des blessés qui eux guérirent, l'H. A. 160 seule est intéressante.

Elle montre quant à nous que l'H. A. typique classique n'apporte pas une aide intéressante en chirurgie d'urgence en raison des complications qu'elle est susceptible d'entraîner du côté du tractus trachéobronchique.

H. A. 160 — H. D. D. — deuxième classe — 1/1 RTM.

Blessé le 12-5-53 à huit heures.

Admis à *Lanessan* le 12-5-53 à 14 heures.

Polyblessures par éclats.

— 2 éclats pénétrants postérieurs hémithorax gauche,

— Éclat pénétrant lombaire — Contracture abdominale.

— Éclats multiples du membre inférieur gauche. Éclat pénétrant du genou gauche.

Le bilan radiologique montre que les éclats dorsaux sont tous rétro-péritonéaux et que la transfixion par éclat de la cuisse gauche peut être traitée également par abstention.

En raison du pouls accéléré et de l'état inquiétant du malade à son arrivée, on décide cependant de continuer l'hibernation qui avait été décidée initialement pour permettre au malade de supporter une intervention abdominale, et avait été mise en œuvre peu de temps après l'admission.

Le 12 mai 1953,

— à 20 heures un météorisme abdominal important oblige à pratiquer un lavage d'estomac.

— à 23 heures, on observe une bronchorrée en relation avec l'administration du Phénergan + Dolosal qui a été prescrit précocement afin de raccourcir l'hibernation dès la fin du premier flacon du cocktail n° un.

On ne perfuse que : Dextran + Gardénal en surélevant la tête du lit et en ajoutant *trois ampoules d'Hydergine* dans le flacon.

Ces trois faits (supprimer le Phénergan, supprimer la perfusion endo-veineuse et prescrire l'Hydergine) améliorent considérablement l'état du malade.

Dans la deuxième journée du 13 mai, vers 15 heures, au début du cocktail n° deux le malade présente un réchauffement brutal avec signes de choc.

La perfusion du cocktail n° deux par voie I. V. est arrêtée et poursuivie par voie sous-cutanée, tandis que l'on calme le malade par Dolosal intra-veineux et qu'on le remet en sommeil grâce au Diparcol + Nesdonal 0,50. *Dans la nuit du 13 au 14 mai, le malade se stabilise.* On continue le cocktail n° deux par voie sous-cutanée, troisième flacon contenant une ampoule de Diparcol.

A 21 heures, le 14 mai, l'hibernation est arrêtée sans autre incident.

Le 15 mai : très bonne évolution :

- ventre souple,
- transit des gaz rétabli,
- bon faciès.

Transité sur Saigon.

Cette observation permet de souligner *l'intérêt du Diparcol pour les blessés du poumon.*

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle, à vrai dire, cette série d'H. A. est aussi faible et réduite à quelques cas. Une déconnection neurovégétative un peu poussée, grâce aux propriétés analeptiques respiratoires et bronchodilatatrices de la diéthazine, donne d'excellents résultats, tant pour la stabilisation en milieu hospitalier que pour les évacuations sanitaires.

LES BRULURES

L'hibernation put être considérée à une époque comme la solution idéale en vue du traitement des brûlés. Cet espoir n'a pas été récompensé, du moins sous la forme de l'H. A. standard qui fut appliquée en Indochine, *sans aucun moyen, à l'époque, d'investigation rapide du bilan hydrique et des constantes biologiques.*

Il n'en reste pas moins vrai que le sort des brûlés graves se jouant dans les 72 premières heures, c'est certainement pendant cette période cruciale que les thérapies neuroplégiques ont une grande utilité.

C'est en tout cas ce qui nous est apparu au cours de l'hiver 1952-1953 en traitant un brûlé à 40 p. 100 par essence. (H. A. 14 — voir « Maladie Post-traumatique »).

Arrivé à l'hôpital en état de choc, agité, la mise en œuvre d'une neuroplégie prolongée (15 jours) avec induction lente et hypothermie initiale de 24 heures, comme on les pratiquait à l'époque, donna satisfaction. On était en hiver.

Dans la série étudiée, correspondant à l'été et l'automne 1953, avec H. A. suivant le schéma standard, trois observations sont à retenir avec en plus celle de ce brûlé atteint de plaie pénétrante de l'hypochondre droit, que nous avons déjà mentionnée au chapitre des plaies abdominales.

Deux brûlés décédèrent sur quatre.

Les deux décès survinrent au cours d'un épisode hyperthermique malin brutal.

Le premier (H. A. 141) — B. T., Européen, le 25-8-53, avait été atteint par une grenade au phosphore à 15 heures. Reçu à l'Antenne Chirurgicale Parachutable n° 3 une demi-heure après, le Médecin de 1^{re} classe MILLON constatait des brûlures du deuxième et troisième degré étendues à toute la surface antérieure du corps, membres compris, ce qui représentait environ 50 p. 100.

Il fut hiberné sur place et même immergé dans un bain d'eau salée afin de faciliter l'hypothermie et de déterger plus facilement les plaies infectées.

En tout cas le parage des phlyctènes, le pansement à la pommade n° 9, enfin le pansement ouate, protégé par un plâtre intéressant les quatre membres, fut réalisé *sans choc* le lendemain 25-8-53. L'évacuation sanitaire était assurée le soir même à 17 heures sur *Hanoï*.

A l'arrivée à *Lanessan*, ce brûlé était dans un état en apparence satisfaisant. Le cocktail « 1 » continuait à lui être perfusé. Mais le lendemain matin, il amorça une flèche hyperthermique fatale que rien ne put arrêter. Le décès survint à la 48^e heure de l'accident. L'analyse de la fiche clinique permet de penser que le bilan hydrique avait été insuffisamment équilibré, ce qui peut être une cause d'hyperthermie.

Mais c'est aussi de cette façon qu'est décédé le Vietminh N. V. G. (H. A. 197), brûlé par essence (20 p. 100) et fracturé de cuisse (fracture fermée).

I/H. A. induite dès l'admission, soit près de 48 heures après la blessure, se déroula parfaitement avec une hypothermie modérée (35°8), la température au départ étant à 39°5.

L'intervention chirurgicale fut bien supportée : réduction du fracas fémoral par manœuvres orthopédiques sur cadre de MICHEL-BECHET, parage des phlyc-

tènes, pansement au tulle gras sur les deux membres inférieurs et les fesses — plâtre.

La diurèse était normale et le *bilan hydrique correct*.

Il n'empêche qu'au début de la troisième journée d'hibernation — la cinquième de la blessure — le décès survint brusquement au cours d'une onde thermique montant en flèche ; le cocktail « 2 », dit du réchauffement, venait d'être commencé quelques heures auparavant.

L'autopsie révéla une hépatisation de la zone dorsale postérieure du lobe inférieur du poumon droit, par ailleurs normal. Le cœur était vide de tout caillot.

Cependant le diagnostic d'embolie pulmonaire pouvait être porté, le point de départ étant le foyer fracturaire fémoral ; l'hépatisation localisée droite permettait en tout cas de le penser.

Ces évolutions fâcheuses, qui à vrai dire font partie de l'évolution traditionnelle des brûlures graves ou compliquées de polylésions, ne doivent pas faire oublier les deux observations intéressantes qui peuvent leur être opposées.

H. A. 174 — J. J. — Première classe — Européen — S. C. A.

Est brûlé le 25-5-53 à 16 heures par le souffle et polycrible par les projections de pierres et de débris métalliques résultant de l'explosion d'un obus de 75 sans recul. Accident à 10 mètres.

Polycrilage sur des plaques de brûlures du premier et deuxième degré atteignant le tronc et les membres sur une surface de 35 p. 100 environ.

On soupçonne un projectile de pénétration abdominale.

Évacué sur *Lanessan* le lendemain matin seulement, où il arrive à neuf heures.

Hyperthermie à 40° — Pouls incomptable — T. A. = 9/4.

Une H. A. est de suite instituée et se déroule parfaitement avec un litre de plasma. Intervention 24 heures après l'accident.

Intervention.

Op Drs : LAPALLE et CHIPPAUX-MATHIS.

Anesthésie générale.

Laparotomie médiane. A l'ouverture de l'abdomen on découvre une plaie du bas-fond cœcal au niveau duquel sont impactés des grains de gravier et de poudre. L'abdomen est peu souillé et l'on pratique une extériorisation du bas-fond cœcal par une contre-incision iliaque droite. Parage des différents impacts, débridement, mise à plat. Lavage doux au soluté salé de toutes les plaies brûlées. Pansement au tulle gras. Plâtre au niveau des deux membres inférieurs. Les plaies du tronc sont placées sous pansement et champ stériles.

— Évolution favorable de l'H. A. conduite selon le schéma de LABORIT-HUGUENARD. Toutefois la période de réchauffement est retardée par la perfusion d'un mélange contenant du Diparcol. Ce traitement neuro-plégique et lytique est poursuivi six jours, et des petites doses de mélange déconnectant simple au Phénergan-Dolosal sont poursuivies par intermittence à dose décroissante jusqu'au 10^e jour.

— Bonne évolution des plaies grâce au traitement habituel en pareil cas : protéinothérapie, transfusion de sang frais, vitaminothérapie.

— Le transit intestinal s'est rétabli normalement, car l'extériorisation du bas-fond cœcal a joué le rôle de drainage de sécurité.

— Évacué sur France le 22-6-1953 sous plâtre avec pansement placentaire au niveau des zones cruentées des membres inférieurs.

Enfin la seconde observation est tout aussi intéressante, car il s'agit d'une brûlure étendue par essence, et de plaies infectées.

G. S. — deuxième classe — 3/515 G. T.

Blessé le 16-6-53 à huit heures.

Admis à Lanessan le 16-6-53 à neuf heures.

Présente :

— Brûlures du premier et deuxième degré par essence sur toute la face dorsale du corps.

— Face postérieure des membres supérieurs y compris les mains et la racine des membres.

— Cou et dos partiellement.

— Fesses.

— Face postérieure des membres inférieurs.

40 p. 100 de surface brûlée.

Hibernation suivant le schéma standard. Est commencée dès l'admission.

Intervention sous hibernation le 16-6-53 — Anesthésie générale.

Circuit fermé — Pentothal 0,75 — Oxygène.

Opérateurs : Ce CHIPPAUX-MATHIS et THURIES ;

— Lavage doux au savon liquide et au sérum.

— Épluchage minutieux des phlyctènes et des plaies qui sont souillées.

— Pansement au tulle gras.

— Plâtre circulaire fermé des 4 membres.

— Pansement tarlatan du thorax.

Durée de l'intervention : trois heures.

Fait : deux cm³ d'anatoxine Ant. T. T.

A faire : Pénicilline 1 000 000, Subtosan à la place du plasma (500 cm³ pour la nuit).

Sérum sous-cutané : un litre. Continuer l'hibernation.

Le 22-6-53.

— Bonne évolution de l'hibernation conduite selon schéma LABORIT avec mélange intermédiaire au Diparcol Dolosal avant le réchauffement.

— Après hypothermie à 34°4, le premier jour, réchauffement à 37°, puis onde thermique le quatrième jour en fin de M 2.

Le 29-6-53.

— Température élevée malgré antibiotiques.

On redoute une complication phlébitique : aussi institue-t-on un traitement à l'héparine, sous contrôle du temps de saignement et du temps de coagulation — soit six jours à raison de 350 mg par jour — sans incident.

Au 15^e jour l'évolution s'annonce très favorable.

Le 6-7-53.

Réfection des pansements en vue de l'évacuation sur le centre de Saïgon pour greffes.

Il subsiste en effet des zones non cicatrisées à la face postérieure du membre supérieur gauche, de la face postérieure, cuisse et jambe gauches, et de la fesse gauche.

Cette observation, nous paraît intéressante, car l'H. A. fut instituée précocement et l'évolution pouvait donc dépendre d'elle. Tout incident pouvait lui être imputé, depuis l'onde thermique maligne jusqu'aux complications emboliques.

Il n'en a rien été et les soins purent être prodigués sans aucune difficulté pendant les quatre premiers jours de la maladie des brûlés.

C'est à ce titre et au cours de cette période cruciale que la thérapeutique neurolégique est d'une grande utilité, principalement sous la forme d'une déconnection neuro-végétative plus ou moins profonde adaptée à chaque cas.

LE CRUSH INJURY

Le syndrome des ensevelis, ou syndrome de BYWATERS a été rarement observé au cours des combats au Vietnam.

Deux observations seulement furent recueillies en 1953 à Lanessan. Un seul blessé fut hiberné. Nous en avons rapporté l'observation détaillée en 1955 dans la revue Médico-chirurgicale de *Saïgon-Cholon* avec quatre autres observations, et nous nous contenterons de la résumer.

H. A. 209 — Ng. — D. T. — deuxième classe.

Écrasement des membres inférieurs, surtout du côté gauche, et de la main droite, le 9-11-1953 à deux heures du matin ; on ne peut faire préciser la durée de l'ensevelissement.

Évacué de *Phu-long-Thuong* sur *Lanessan*, où il n'arrive que le 10-11-1953 à 15 heures.

État de choc : T.A. = 6/4 ; pouls 130 ; sondage vésical :

Faible quantité d'urine déjà brunâtre. Défense abdominale. Localement, la cuisse gauche est augmentée de volume. Elle est d'une dureté ligneuse.

Réanimation, par transfusion de sang blanc sous déconnection (Phénergan, Dolosal, Novocaïne). Comme la T.A. donne des signes nets de fléchissement, une transfusion de sang rouge iso-groupe est pratiquée (750 cm³) + 250 de plasma, cette transfusion sauve momentanément le blessé.

Deux heures et demie après l'admission, la T.A. = 7 1/2 5. Le pouls oscille autour de 120. Agitation.

Nouvelle chute tensionnelle vers 20 heures, au moment du transport en réanimation en vue d'hiberner ce traumatisé.

On se refuse à amputer.

Une nouvelle transfusion de sang et de plasma, permet à la T.A. de reprendre une valeur normale et facilite les premières injections du mélange M 1.

Le lendemain matin, la T.A. est à 10/7, le pouls à 100.

La température oscille dans la journée entre 35°5-36°6.

Le malade est calme, respire profondément et régulièrement. Urines : 900 cm³.

L'hibernation, sous ces auspices favorables, est continuée.

Mais dans les heures qui suivent, la T.A. éprouve de grandes difficultés à se maintenir. Les urines diminuent progressivement de volume : 900 cm³, puis 400, puis 300 par 24 heures. Leur concentration uréique faiblit. Parallèlement l'urée monte dans le sang (1,87, 2,75, 2,83, 4,25). Un œdème important apparaît à la racine de la cuisse et au niveau de l'abdomen. Malgré une reprise du transit intestinal, l'abdomen apparaît ballonné.

La respiration devient difficile.

Le 14 au soir la température monte brutalement à 40 (malgré Diparcol et 45.60).

La T.A. s'effondre et le blessé décède le 15 à deux heures 15.

Autopsie : Méd. Col. CHIPPAUX.

Elle ne révèle rien de particulier. Il n'y avait aucun caillot dans les cavités cardiaques.

L'examen anatomo-pathologique des organes n'est intéressant à préciser qu'au niveau des muscles du membre écrasé et au niveau des reins. Voici les conclusions du Médecin-Capitaine BLACHÉ : *Muscles* : Dégénérescence frappant les fibrilles. Infiltration surajoutée.

Reins : lésions de néphrite aiguë glomérulo-épithéliale hémoglobinurique, et hématurique, respectant certains tubes et glomérules dont l'épithélium sécrétant est absolument intact. Ailleurs au contraire, de grosses lésions histologiques expliquent le passage de l'hémoglobine ou des hématies au niveau de certains glomérules. Par place encore, petites suffusions hémorragiques interstitielles avec léger œdème. Ces lésions ne sont pas systématiques à une zone du parenchyme rénal.

Ainsi cet enseveli est demeuré 37 heures avant de recevoir des soins. L'état de choc qu'il présentait avait une allure chronique et la néphrite glomérulo-épithéliale était déjà constituée au moment de l'admission à l'hôpital.

L'H. A. était indiquée pour tenter de réduire les désordres neurovégétatifs qui entretenaient le collapsus périphérique. Elle était parfaitement légitime pour rétablir au plus tôt l'équilibre vasomoteur du parenchyme rénal. Mais en réalité il était déjà trop tard. L'effet toxique et mécanique de la myoglobinurie était installé déjà au moment de l'arrivée du blessé à l'Hôpital, sans compter l'anoxie due au choc (BINET) et l'obstruction tubulaire (PASTEUR-VALLERY-RADOT) qui commençait à apparaître.

En bref l'H. A. a été tentée alors que déjà les lésions irréversibles avaient fait place au trouble fonctionnel initial.

Mais il était difficile d'affirmer l'irréversibilité. Toutefois à notre avis une faute de jugement fut commise et concerne la transfusion de sang rouge. Celle-ci fut nécessaire au début de la mise en état d'hibernation, et ce simple fait montre combien l'équilibre tensionnel était précaire et l'état de choc profond.

Mais cette transfusion de sang rouge était fort malencontreuse, en raison de la néphrite qui évoluait. *A défaut de moyens modernes d'épuration rénale*, et en raison de l'importance des masses musculaires écrasées, elle aurait dû justifier l'indication d'une amputation de cuisse immédiate, ou une *congélation locale d'attente*.

Pour nous, en résumé, l'intérêt de l'H. A. à l'égard du traitement du *crush injury* est identique à l'intérêt de l'H. A. pour traiter les brûlures.

L'H. A. aide à passer le cap difficile des premières journées, mais il ne faut pas en attendre un miracle.

Induite *précocément* dans l'heure qui suit l'accident, elle peut aider à éviter, ou à traiter l'état de choc sous couvert d'une perfusion de plasma, de solutés macromoléculaires et surtout de sérum-bicarbonaté. Elle réduira l'influx nocif à partir des régions musculaires attriées ; elle diminuera peut être l'hexémie locale, ainsi que l'encombrement mécanique et l'effet toxique de la myoglobinurie sur le parenchyme rénal.

Induite *tardivement* son rôle sera le même mais le résultat sera beaucoup plus aléatoire. En définitive, compte tenu d'une mise en œuvre correcte du traitement classique, l'évolution heureuse ou fatale de cette terrible agression demeure sous la dépendance directe de l'étendue des lésions.

LES PLAIES CRANIOCÉRÉBRALES ET MÉDULLAIRES

Nous serons très brefs en ce qui concerne ces plaies, car nous possédons fort peu d'observation : quatre médullaires tous décédés et un polyblessé abdomino-crânien (Tableau I).

En effet, lors de la première période d'expérimentation, au cours de l'hiver 1952-1953, les conclusions furent défavorables à l'hibernation, sans doute en raison même des conditions tactiques du traitement de ces blessés. En Indochine le Docteur ARNAUD, en qualité de neurochirurgien du Corps Expéditionnaire au cours des années 1947 et 1948 eut le mérite de mettre en application une tactique sanitaire neurochirurgicale en deux temps qui s'avéra excellente.

Prenant comme point de départ le fait que l'infection débutait dans les plans extra-crâniens et que la diffusion s'effectuait secondairement dans le cerveau (CAIRNS et SCOTT-THOMPSON, 1944), ARNAUD proposa une intervention en deux temps.

— *La première* est réalisée aux échelons chirurgicaux avancés : elle comprend l'*excision extra-crânienne complète* des orifices projectilaires d'entrée et de sortie, avec fermeture en deux plans (galéa et cuir chevelu) sur un saupoudrage sulfamidé et sous couvert d'antibiotiques généraux.

Ce temps terminé, le blessé stabilisé — soit 24 heures après en général — l'évacuation par avion est assurée sur le centre de neurochirurgie du Corps Expéditionnaire à Saigon.

— *Le second temps*, neurochirurgical cette fois, est réalisé deux à trois jours après dans ce centre spécialisé, par un personnel averti et compétent.

Cette tactique sanitaire, d'abord appliquée aux crâniens, puis aux médullaires (CARAYON), s'avéra excellente car l'expérience montra (CARAYON) que finalement la mortalité globale fut plus faible, les séquelles (infection et épilepsie) ont été moins fréquentes qu'avec la méthode en un temps, soit réalisée aux échelons avancés (difficultés matérielles d'installations inhérentes aux impératifs des combats), soit au centre neurochirurgical trop éloigné de la ligne de feu (danger infectieux plus grand et séquelles plus fréquentes et graves).

L'H. A. peut-elle rendre service en facilitant justement la *période d'évacuation* qui sert de trait d'union entre les deux temps opératoires?

Peut-elle mettre « en vacances » (ARNAUD) les réactions d'un système neurovégétatif irrité, soit directement par lésion organique, soit par contrecoup d'un ébranlement de voisinage, sans compter l'irritation d'origine périphérique par souffle, ou polyblessure?

Cinq blessés avec plaie pénétrante crânio-encéphalique, furent donc hibernés à Lanessan en janvier et février 1953 suivant la méthode primitive en vue de l'évacuation sur le centre de neurochirurgie de Saigon (soit 1 000 km en avion à altitude moyenne n'excédant pas 1 000 mètres).

Un de ces blessés décéda dès l'arrivée à Saigon au troisième jour de la blessure : état de choc (T. A. = 4-3) et collapsus prononcé du cerveau révélé à l'autopsie (CARAYON).

Il apparut par ailleurs que les brusques changements de température étaient pernicieux, en particulier pour de tels blessés.

Ce ne peut être sur un seul cas défavorable qu'il faut juger. Mais l'expérience poursuivie à l'aide d'une neuroplégie moins poussée, montra que la simple déconnection neurovégétative à l'aide de drogues anticholinergiques et antihistaminiques était suffisante pour améliorer très sensiblement les conditions du nursing, pour couper court aux agitations et aux phénomènes d'hypoxie qui sont de règle au cours des longs transports aériens, principalement quand pour une raison météorologique ou géographique, le pilote est obligé de dépasser le plafond. A ce sujet d'ailleurs, il apparut (CHIPPAUX, SALVAGNAC et LAPALLE) que cette déconnection simple, entretenue en cours de vol par les I. P. S. A., permettait, sans réaction végétative trop inquiétante, de raccourcir le trajet Hanoi-Saigon à quatre heures de vol environ, mais à 2 000 mètres d'altitude.

De son côté CARAYON observa que grâce à cette déconnection neurovégétative simple, il put recevoir et traiter plus de plaies transfixiantes, dont on sait la haute gravité. En effet sur une statistique de 1 075 cas personnels, il eut à traiter 17,4 p. 100 de plaies transfixiantes alors que STRICKER en Italie en observa 1,5 p. 100 et ASCROFF huit p. 100.

C'est une constatation que l'on peut mettre à l'actif de la tactique sanitaire suivie, mais aussi aux moyens pharmacodynamiques employés (Phénergan,

Dolosal, Novocaïne associés au Gardénal), pour neutraliser les réactions excessives d'un système neurovégétatif irrité.

En ce qui concerne la place de l'H. A. au centre neurochirurgical, nous résumerons ici les constatations que fit CARAYON à propos principalement de 34 blessés crâniens graves (plaies transfixiantes, ou délabrantes), qu'il hiberna. Pour lui le bénéfice retiré de l'H. A., pour traiter les dérèglements neurovégétatifs, est sensiblement identique aux résultats obtenus grâce à l'action neuroplégique de la Novocaïne; l'H. A. standard ne lui a donné que des échecs dans les cas sévères.

Par contre la chlorpromazine peut être administrée d'une façon plus électorique en s'en remettant au degré de gravité du dérèglement neurovégétatif à traiter.

C'est alors utiliser au mieux l'action dépressive qu'exerce la chlorpromazine sur la masse réticulée du tronc cérébral. Comme HIEBEL, BONVALLET et DELL l'ont démontré, l'excitation périphérique est privée d'une réponse centrale : le niveau d'activité motrice est diminué, les fonctions végétatives sont ralenties. Enfin le Largactil diminue l'état vigile. Associé à l'action hypnogène et amnésique, respectivement du Phénergan et du Dolosal tous deux analgésiques, il permet au blessé crânien d'être tenu à l'écart des excitations extérieures sensorielles et psychiques qui peuvent être redoutables.

Il convient de faire une remarque : le tableau clinique est modifié par l'action des drogues. L'œdème cérébral, en particulier est effacé. Certaines complications peuvent être camouflées. De toutes façons l'hyperthermie maligne est jugulée fort heureusement sous l'action médicamenteuse.

En réalité, comme ARNAUD le souligne, il convient de s'adapter à cet aspect nouveau du tableau clinique traditionnel. Les signes neurologiques signant telle ou telle lésion anatomique cérébro-médullaire ne disparaissent pas. Seuls sont estompés, ou ont disparu, les signes réactionnels, fonctionnels des états d'irritation réversibles du tronc cérébral.

Certes le tableau neuroplégique peut se trouver modifié en particulier par le Dolosal (CARAYON), et la thérapeutique neuroplégique peut camoufler une complication.

ARNAUD toutefois est d'un avis tout opposé. Pour lui les signes neurologiques signant telle ou telle lésion anatomique cérébro-médullaire ne disparaissent pas du tableau clinique.

Quoi qu'il en soit, la thérapeutique neuroplégique a fait ses preuves. Les neuroplégiques que nous qualifierons de mineurs facilitent l'évacuation de ces blessés crâniens ou médullaires en transit depuis la ligne de feu sur le centre de neurochirurgie.

Au terme de cette évacuation l'indication d'une H. A. standard est encore discutée, mais il n'en reste pas moins que l'action de la chlorpromazine en parti-

culier, administrée avec souplesse et libéralement quant aux doses, du moins chez l'enfant (PETIT, VIGOUROUX et Coll.), peut apaiser des orages neurovégétatifs violents, mortels sans le secours de la drogue, et permettre un espoir de réversibilité, voire même « une réparation anatomique ou fonctionnelle des régions vitales lésées par le traumatisme » (WÖRINGER et Coll.).

à suivre.

ÉTUDE COMPARATIVE DE QUELQUES BILANS ÉLECTROLYTIQUES APRÈS PERFUSION DE SUBTOSAN CHIRURGICAL (SODÉ) ET DE SUBTOSAN ASODÉ

PAR

G. LABORIT (*) et A. KIND

(Paris).

Nous avons constaté depuis plusieurs années l'intérêt de la restriction sodée précoce chez les malades chirurgicaux graves, appelés à recevoir de grandes quantités de liquides de remplacement. C'est pourquoi, ayant l'intention de perfuser des solutés avec ou sans sodium à deux lots de malades, nous nous sommes adressés à des sujets en bon état général, et pour lesquels aucun risque chirurgical important n'était à prévoir. D'ailleurs, nous ne leur avons perfusé que des quantités minimales de préparations sodées.

Nous apportons ici les bilans post-opératoires obtenus chez des malades chirurgicaux auxquels on a perfusé pendant l'intervention de la polyvinylpyrrolidone avec ou sans chlorure de sodium.

Nous avons voulu savoir quel était le devenir de ces ions sodium dans l'organisme, alors qu'ils sont injectés en période opératoire, donc à un moment où la rétention sodée est de règle.

Technique.

Pour cela, nous avons choisi 19 malades, âgés de 18 à 52 ans, présentant un état général satisfaisant, et devant subir une intervention légère (hernies, appendicites, fractures de jambe, cures d'hémorroïdes, etc.). Ces malades ont tous reçu une prémédication intramusculaire standard (prométhazine et péthidine), et ont tous été endormis avec du penthiobarbital, avec ou sans adjonction de galla-

(*) Adresse : 26, rue Brillat-Savarin, Paris.

mine, et en complément, du protoxyde d'azote et de l'oxygène à 50 p. 100 en système semi-ouvert.

Les seules perfusions en période opératoire ou dans les 24 heures après l'intervention ont consisté en 500 ml de polyvinylpyrrolidone avec sodium dans neuf cas, et sans sodium dans 10 cas.

La composition des produits injectés est la suivante :

1^o) La solution A, c'est-à-dire le Subtosan Chirurgical (sodé) habituel :

Polyvinylpyrrolidone	35,000 g
Chlorure de sodium cristallisé	8,000 g
Chlorure de potassium cristallisé	0,420 g
Chlorure de calcium à 6 H ₂ O	0,500 g
Chlorure de magnésium à 6H ₂ O	0,005 g
Acide chlorhydrique normal	17,100 ml
Bicarbonate de sodium Codex	1,680 g
Eau bidistillée...q.s.p	1 000,000 g

2^o) La solution B, soit la polyvinylpyrrolidone sans ions sodium (Subtosan Asodé) :

Polyvinylpyrrolidone	35,000 g
Chlorure de potassium cristallisé	0,420 g
Chlorure de calcium cristallisé Codex	0,500 g
Chlorure de magnésium Codex	0,005 g
Glucose anhydre.	38,000 g
Eau distillée...q.s.p.....	1 000,000 g

C'est dire que dans 1 000 ml de la solution A, il y a huit grammes de chlorure de sodium et 1,680 g de bicarbonate de sodium, soit 3,6 g d'ions sodium.

Notons en outre la présence de 38 g de glucose par litre dans la solution sans sodium.

Les interventions se sont toutes déroulées de façon banale et les suites ont été simples dans tous les cas.

Voilà *les examens* que nous avons obtenus 24 heures après l'intervention, grâce à l'amabilité du Laboratoire de Pharmacologie de l'Hôtel-Dieu :

1^o dans le sang, le taux de l'urée sanguine, la réserve alcaline, le delta cryoscopique, la natrémie, la kaliémie et la chlorémie ;

2^o dans les urines émises pendant ces mêmes 24 heures, nous avons noté, outre la quantité, les chiffres de l'urée, du sodium et du potassium.

Ayant la concentration au litre et la diurèse des 24 h, nous avons calculé la quantité d'ions effectivement éliminés par l'organisme dans ce laps de temps.

Nous représentons dans deux tableaux (I et II) les résultats obtenus.

TABLEAU I (a)
Subtosan chirurgical (sodé) — Sang.

	Urée (g)	R. A. (vol.)	Delta	Na (g)	K (mg)	Cl (g)
GIL... E., 36 ans, hernie inguinale...	0,50	57	— 0°54	3,15	165	3,67
MOR... J., 24 ans, appendicite	0,40	38	— 0°52	3,10	150	3,63
DOU... J., 23 ans	0,30	48	— 0°52	3,10	170	3,53
LEN... G., 37 ans	0,30	50	— 0°55	3,25	150	3,90
DEU... M., 46 ans	0,25	45				
LE GU... J., 51 ans, fracture plateau tibial et tête péroné	0,30	54	— 0°54	3,16	135	3,80
PIO... P., 47 ans, appendicite	0,55	45	— 0°56	3,30	155	4
BER... L., 52 ans, greffe Davis	0,35	70	— 0°55	3,30	155	3,76
KAM... A., 33 ans, hémorroïdes	0,30	72	— 0°54	3,25	130	3,55

TABLEAU I (b)
Subtosan chirurgical (sodé) — Urines.

	Urée (g)	Na (g)	K (g)	Quantité en 24 h (ml)
1.....	40	2,20	2,40	650
	26	1,42	1,56	
2.....	23	2,40	2,20	
3.....	32,5	2,20	0,60	900
	29	1,98	0,54	
4.....	11	1,70	0,86	700
	7,70	1,18	0,60	
5.....	21,5	4,30	3,60	800
	17,2	3,45	2,90	
6.....	6	1,30	0,50	1500
	9	1,95	0,75	
7.....	27,5			550
	15,10			
8.....	20	1,48	1,20	900
	18	1,33	1,08	
9.....	11	1,10	0,86	800
	8,80	0,88	0,69	

Nota. — Les chiffres supérieurs d'urée, de sodium et de potassium sont exprimés en grammes au litre, alors que les chiffres inférieurs représentent les quantités effectivement éliminées en 24 heures.

Dans un troisième tableau, nous comparons les moyennes des résultats urinaires et sanguins dans les séries ayant reçu les solutions A et B. Il est à noter que ces malades n'ont pratiquement pas bu pendant ces 24 premières heures, et qu'aucun d'entre eux n'a présenté de vomissements.

TABLEAU II (a)
Subtosan asodé. — Sang.

	Urée (g)	R. A. (vol)	Delta	Na (g)	K (mg)	Cl (g)
GOU... 33 ans, fract. ouv. jambe ..	0,30	63	— 0°55	3,25	190	
LOI... 18 ans, appendicite	0,45	45	— 0°55	3,20	185	3,75
LEF... R., 50 ans, appendicite	0,40	63	— 0°54	3,18	200	3,39
GHE... A., 43 ans, appendicite	0,50	50	— 0°54	3,18	195	3,53
JAC... M. R., 28 ans, appendicite ..	0,35	53	— 0°55	3,30	180	3,68
LE CL... C., 28 ans, appendicite....	0,35	56	— 0°56	3,35	180	3,76
FAC... J., 20 ans, appendicite	0,45	58	— 0°54	3,25	165	3,79
JOU... G., 45 ans, H. crurale G.	0,25	51	— 0°54	3,25	160	3,81
MAT... M., 33 ans, appendicite	0,55	56	— 0°52	3,10	150	3,60
MAR... 35 ans, ponction ascite	0,20			3,25	170	3,72

TABLEAU II (b)
Subtosan asodé. — Urines.

	Urée (g)	Na (g)	K (g)	Quantité en 24 h (ml)
1.....				
2.....	27,50	2,10	2,40	250
	6,00	0,52	0,60	
3.....	28,50	2,60	1,95	600
	17	1,56	1,17	
4.....	16,50	2,70	2,25	1000
	16,50	2,70	2,25	
5.....	25,50	2,70	2	500
	12,70	1,35	1	
6.....	14,50	2,20	1,90	800
	11,60	1,76	1,52	
7.....	36	2,20	2,80	250
	9	0,55	0,70	
8.....	28,50	1,60	2,60	500
	14,25	0,80	1,30	
9.....	36,50	2,15	2,20	800
	29	1,72	1,76	
10.....	11	1,30	1,25	755
	8,30	0,87	0,95	

Discussion.

La lecture de ces résultats permet de constater certains faits :

1° L'absence de variations significatives des valeurs de la réserve alcaline, du delta cryoscopique, de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie dans les deux groupes de malades étudiés, alors que l'un reçoit 1,80 g d'ions sodium dans les 24 heures et l'autre pas.

2° L'absence de variations significatives de l'urée, du sodium et du potassium urinaires dans les deux groupes.

3° Une diurèse légèrement plus abondante dans le groupe ayant reçu du sodium, et qui correspond assez exactement à la quantité de sodium à éliminer.

Quelles déductions tirer logiquement de ces constatations?

a) que le bilan sodé des malades ayant reçu du sodium, a été à peu près équilibré, même si l'on tient compte de l'apport sodé, négligeable, réalisé par le penthio-barbital (sel sodique), et qui ne dépasse pas 0,10 g pour un gramme.

b) que celui des malades n'en ayant pas reçu, a été légèrement négatif.

Mais on sait que normalement, l'élimination de sodium dans les urines par 24 heures est en moyenne de quatre à six grammes. Or dans les deux cas, l'élimination urinaire est autour de 1,50 g. Mais alors que dans le groupe qui n'a pas reçu de sodium, il est logique que la diurèse sodée de 24 heures soit réduite, il est intéressant de constater que dans le groupe ayant reçu du sodium, l'élimination de cet ion reste quand même largement au-dessous de la normale, mettant en évidence la rétention sodée classique de la période post-opératoire.

Il est même sans doute possible d'ajouter que la diurèse sodée non négligeable des malades n'ayant pas reçu de sodium, parle en faveur d'une rétention sodée proportionnellement moindre dans ce groupe.

En effet, la différence entre les éliminations sodées de 24 heures des deux groupes n'est que de 0,43 g, alors que la premier groupe a reçu 1,80 g d'ions sodium. Il paraît donc évident qu'il en a été retenu.

De toute façon, une conclusion nous paraît devoir s'imposer : l'apport de sels de sodium paraît pour le moins *inutile* dans les suites opératoires immédiates en l'absence de pertes extra-rénales, et chez des sujets en excellent état physiologique et soumis à une intervention bénigne. Mais les constatations précédentes et les conclusions auxquelles elles aboutissent sur le devenir de l'ion sodium dans l'organisme, ne doivent-elles pas rendre d'autant plus circonspect, chez les malades soumis à des agressions graves et où des perfusions plus abondantes deviennent nécessaires? On sait en effet que le sodium, pour être expulsé de la cellule, requiert des processus métaboliques particulièrement actifs, qui ont toute chance d'être perturbés par une agression de quelque importance. Ne peut-on craindre alors qu'ils soient insuffisants à leur tâche?

Cette raison nous suffit à interdire depuis plusieurs années l'apport de sels de sodium dans les suites opératoires immédiates, et c'est en ce sens que le *Sub-tosan Asodé* nous paraît indispensable au praticien désireux d'apporter de grosses molécules ayant une pression oncotique utilisable, sans aggraver un bilan sodé profondément perturbé par toute intervention.

Enfin, nous devons insister sur ce fait que dans la solution asodée, la quantité de glucose (38 grammes pour un litre) peut avoir un rôle utile. C'est un facteur

énergétique, dont l'action essentiellement favorable ne peut apparaître clairement dans les cas d'extrême simplicité choisis pour notre expérimentation, et pour les quantités réduites utilisées. Mais on en conçoit l'intérêt en cas de perfusions abondantes. On sait le rôle essentiel du glucose dans le maintien d'une balance électrolytique normale, puisque celle-ci dépend étroitement des processus métaboliques cellulaires.

TABLEAU III
Moyennes globales.

a) Sang.

	Urée	R.A.	Delta	Na	K	Cl
Sodé	0,36	53	— 0°54	3,20	151	3,73
Asodé	0,35	55	— 0°54	3,23	177	3,40

b) Urines des 24 heures (quantités effectivement éliminées).

	Urée	Na	K	Quantité
Sodé	16,3 g	1,74 g	1,16 g	850 ml
Asodé	13,91 g	1,31 g	1,25 g	606 ml

Conclusion.

Ayant actuellement l'expérience de l'utilisation du Subtosan Asodé comme adjuvant souvent utile, parfois indispensable (carence momentanée de sang), de la transfusion sanguine dans le choc hémorragique, (50 malades), et ayant constaté son action bénéfique dans ces indications, nous avons voulu en faire une étude plus détaillée, à l'aide de bilans électrolytiques précis.

Cette expérimentation, qui fait l'objet du présent travail, a été volontairement conduite sur des sujets en bon état général, et soumis à des interventions particulièrement bénignes. Elle a eu pour but de comparer un groupe de malades (neuf) ayant reçu 500 ml de Subtosan Chirurgical (sodé) à un autre groupe (10) ayant reçu, dans les mêmes conditions, 500 ml de Subtosan Asodé. Elle nous a permis de constater que le Subtosan Asodé n'entraînait aucune perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique et que la rétention sodée post-opératoire était vraisemblablement moindre dans le second groupe (Subtosan Asodé) que dans le premier (Subtosan Chirurgical « sodé »).

Il nous semble donc utile de pouvoir disposer actuellement de ce produit d'une manière régulière.

Travail de la Clinique Chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, Service du Pr Georges MENEGAUX.

IX^e CONGRÈS FRANÇAIS D'ANESTHÉSIOLOGIE

Lille, 22-25 Mai 1958

Séance inaugurale

M. le P^r Combemale, *Président d'honneur*.

A l'occasion du IX^e Congrès Français d'Anesthésiologie, le doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie à qui on fait le grand honneur de demander de présider cette séance inaugurale, doit vous dire tout d'abord, en dehors de l'émotion profonde qu'il éprouve, combien ses collègues de la Faculté se trouvent particulièrement flattés que votre Congrès ait décidé de tenir ses séances scientifiques dans cette Faculté.

Ma charge de président m'oblige aussi à exprimer les sentiments profonds de reconnaissance, à tous ceux qui, aujourd'hui, à cet instant, ont bien voulu m'entourer, en particulier Monsieur le Premier Président de la Cour d'Appel, Monsieur le Procureur Général, Monsieur le Délégué du Maire de Lille, Monsieur le Médecin-Colonel LACAUX, Directeur du Service de Santé, Monsieur le Docteur LAVOINE, Directeur de la Santé Publique.

Il est particulièrement émouvant pour moi de constater qu'à Lille, au Septentrion, vient pour présider un congrès, un méridional, dans la bonne ville duquel j'étais il y a quelques jours, pour l'inauguration de sa nouvelle Faculté de Médecine et de Pharmacie, inauguration qui fut parfaite, et locaux de Faculté, qu'en connaisseur, j'ai pu apprécier. Je lui dis le plus cordial bonjour ici et lui demande de transmettre aux Phocéens nos sentiments les plus amicaux et les plus fidèles.

Mesdames, Messieurs, l'anesthésiologie est, à mon avis d'incompétent, quelque chose de magnifique ; c'est une de ces spécialités qui est venue, qui s'est créée, qui s'est épanouie, qui prendra une importance de plus en plus considérable chaque jour, car, je puis le dire, usager temporaire de celle-ci, j'ai pu personnellement en

apprécier tous les bienfaits. J'ai pu constater que grâce à l'action de ces hommes, à leur savoir, à la façon dont leurs connaissances de la biologie a pu pénétrer l'organisme humain, il est possible que des audaces et les bienfaits de la chirurgie soient multipliés.

Je dois constater aussi que la physiologie dont je suis, y tient une très large place puisque l'Anesthésiologie est une de ces spécialités pour lesquelles les bases biologiques apparaissent les plus nécessaires, les plus impérieuses.,.



FIG. 1.

M. J. BOUREAU, *Secrétaire* ; M^{me} BIZARD-GRÉGOIRE, *Vice-Présidente* ; M. J. VERHAEGHE, *Secrétaire* ;
M. P. JAQUENOUD, *Président*.

Dans le passé, on ne cherchait seulement qu'à supprimer la conscience durant l'acte opératoire, la guérison ne survenant que comme une expiation, peut-on dire, de ce qu'on ait peu souffert. Actuellement, la guérison survient comme la suite toute naturelle de l'application bienfaisante que vos connaissances ont permis d'offrir à notre pauvre monde qui souffre. Grâce à vous, il est permis des actes chirurgicaux d'une très large hardiesse, tout en réduisant au minimum leurs réactions traumatisantes graves, et de ne garder dans la conscience qu'un très

vague souvenir des suites de cette période, si vague que l'oubli fait peu à peu tout disparaître. En pratique le sentiment qu'il en reste n'est pas désagréable, et s'il fallait recommencer ce serait sans émoi.

Vu sous l'angle de la personne c'est là, à mon sens, un des grands bienfaits de l'anesthésiologie. Elle en a d'autres, puisqu'elle soutient l'espérance par ses progrès sans cesse croissants non seulement pour le rétablissement de l'opéré, mais aussi pour les connaissances scientifiques du fonctionnement du corps, qu'il soit normal ou pathologique.

C'est vous dire que tous les collègues de la Faculté se montrent tout spécialement honorés, fiers, heureux de vous voir ici, aujourd'hui et font des vœux, dont tous nous sommes sûrs qu'ils se réaliseront complètement, d'un parfait, d'un grand, d'un très fructueux congrès, aux incidences et aux conclusions qui permettront un nouveau grand pas dans l'art de connaître et de guérir.

Le IX^e Congrès est ouvert.

Je demanderai à son Président de bien vouloir prendre la parole pour son discours inaugural.

M. le Docteur Jaquenoud, Président du Congrès.

Mesdames et Messieurs, je remercie Monsieur le Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, des paroles bienveillantes qu'il vient de prononcer ; on se saurait mieux définir notre art, que de la manière dont il l'a fait.

Monsieur le Doyen, la Faculté de Lille est un cadre magnifique pour un congrès, et nous pouvons vous assurer qu'une des raisons qui nous a amenés à Lille est la haute réputation nationale et internationale de votre Faculté. J'espère que la qualité de nos travaux répondra à ce qui nous entoure et vous prouvera ainsi notre vive reconnaissance.

Mesdames et Messieurs, certaines hautes personnalités qui devaient honorer le congrès de leur présence, n'ont pu le faire, elles m'ont demandé de vous présenter leur regret, permettez-moi de citer tout d'abord quelques personnalités étrangères, le Docteur EVANS de la Faculté des Anesthésistes anglais, le docteur GRAY, Président de la Société anglaise, qui sera représenté ici par le Docteur ORGANE, le Docteur CIOCATTO, Président de la Société italienne qui sera représenté ici par le Docteur BIANCHETTI, les Professeur BAUER et FREY de la Société allemande qui sont représentés par le Docteur BRAUN, le Docteur S. CANONE de la Société Vénézuélienne, les Présidents des sociétés finlandaise, colombienne, de l'association des anesthésistes de Hong-Kong.

Je dois, en outre vous transmettre les regrets de Monsieur le Préfet Jean BENEDETTI, Inspecteur général de l'Administration, en mission extraordinaire, qui n'a pu venir à notre séance inaugurale, retenu par les lourds devoirs de sa charge.

Monsieur le Président du Conseil Général et Maire de Lille, s'est fait représenter ici par Monsieur le Sénateur BERTRAND. Monsieur le Sénateur, le développement remarquable et la parfaite organisation de la ville de Lille est pour notre assemblée un encouragement à bien faire.

Monsieur le Recteur est retenu par un congrès de droit, il a pu, cependant, nous consacrer

de nombreux instants, il présidera le banquet de vendredi soir et nous reçoit samedi au Rectorat, nous lui dirons la valeur primordiale que les anesthésiologistes donnent à l'approbation et à l'appui de l'Université et toute la reconnaissance que nous lui portons.

Monsieur le Général PEDRON est représenté par Monsieur le Médecin-Colonel LACAUX, directeur du service de santé militaire de la deuxième région. Mon colonel, le service de santé militaire vient de prendre des dispositions concernant la biologie médicale et l'anesthésiologie, qui sont un modèle d'organisation, merci de tout cœur pour ce que vous nous apportez.

Son Eminence le Cardinal LIENART n'a pu être présent ici, sa présence aurait cependant répondu à un de nos plus chers désirs, l'Église a récemment donné à notre spécialité de précieux encouragements.

Monsieur le Professeur de VERNEJOL, Président du Conseil National de l'Ordre, retenu par ses obligations universitaires et Monsieur le Docteur LAFINAT, Président du Conseil départemental de l'ordre, nous envoient leurs vœux de réussite.

Monsieur le Consul général de Grande-Bretagne, Monsieur le Consul d'Italie sont représentés ici par le Docteur MERLIN.

Mesdames et Messieurs, m'étant acquitté de cette transmission de regrets, j'ai maintenant l'agréable devoir de saluer tous ceux, très nombreux, qui ont bien voulu honorer de leur présence la séance inaugurale.

Monsieur le Premier Président de la Cour d'Appel de Douai, Monsieur le Procureur Général, vous avez très aimablement répondu à notre invitation, je crois que cette réunion est votre première prise de contact avec le corps médical en votre nouvelle résidence. Puis-je vous dire à quel point cet heureux concours de circonstances plait aux anesthésiologistes, justement occupés depuis quelques années des bases juridiques de leur spécialité et dont certains d'entre eux ont été récemment nommés experts auprès des tribunaux, merci de votre présence parmi nous.

Monsieur SMETS, consul général de Belgique, représente ici un pays voisin et ami, qui nous est plus particulièrement cher aujourd'hui, l'Association des spécialistes belges nous faisant l'honneur de nous inviter à Bruges dimanche prochain, grâce à la remarquable activité de son président, le Docteur de VILLE DE GOYET.

Je salue ici Messieurs les membres du comité d'honneur, en les remerciant d'avoir bien voulu nous apporter leur appui, Monsieur le Professeur COMBEMALE, Monsieur le Professeur LESPAGNOL, Monsieur le Docteur LAMELIN, Monsieur le Docteur LAVOINE, Monsieur le Colonel LACAUX, Monsieur le Professeur SWYNGHEDAUW, Monsieur le Professeur GERNEZ, Monsieur le Professeur DELANNOY, Monsieur le Professeur RAZEMON, Messieurs les Professeurs HURIEZ, BIZARD et LAINE. Leur participation à ce comité a été le meilleur encouragement aux organisateurs de ce congrès.

Je voudrais remercier en outre Monsieur LELONG Président de l'Ordre des Pharmaciens, Monsieur MARTINOT-LAGARDE directeur de l'institut mécanique des fluides, qui a aimablement mis l'institut à notre disposition, en comprenant l'importance fondamentale de cette science dans les bases physiques de l'anesthésiologie.

Enfin, maître DECROIX, ancien Bâtonnier qui a bien voulu faire pour nous le texte de la plaquette qui vous a été remise.

Mesdames et Messieurs, notre congrès national s'enrichit chaque année d'une plus forte participation étrangère, nous comptons parmi nous, Monsieur le Docteur GOLDBLAT président de la Fédération mondiale d'Anesthésiologie, Monsieur le Docteur ORGANE, infatigable secrétaire

de la même fédération mondiale et représentant, en outre, l'Association des Anesthésistes de Grande-Bretagne et d'Irlande, Monsieur le Docteur BRENA, Président de la Fédération des Anesthésistes européens et, fondateur de la même association Monsieur le Docteur LACOMBE, le Docteur de VILLE de GOYET Président de l'Association professionnelle belge des spécialistes en anesthésiologie, le docteur REINHOLD président de la société belge, le Docteur VAN SIEGELEN, Président de la société néerlandaise, Monsieur le Docteur BIANCHETTI représentant la société italienne, le docteur BRAUN représentant la société allemande, le Docteur RITSEMA VAN ECK qui est ancien président de la Fédération mondiale et bien d'autres éminents anesthésistes belges, hollandais, anglais, italiens, allemands, polonais, roumains et japonais. Ils savent que la fraternité technique qui nous unit donne une valeur très profonde à leur présence parmi nous, ils savent aussi que de tels voyages sont un gage de sécurité pour ce qui nous préoccupe avant toute chose, nos patients.

Messieurs les anesthésiologistes de Lille et des environs, je sais les graves soucis que donnent l'organisation d'un congrès national et j'espère que chacun d'entre nous pourra, au cours des agréables conversations particulières que nous tiendrons ces prochains jours, vous exprimer notre reconnaissance.

Les membres du congrès vous disent cependant, par ma voix, leur bien sincères remerciements pour toute la peine que vous avez prise et je m'adresse tout particulièrement à mon très cher ami le Secrétaire Général ; il se joint à moi pour remercier les exposants pour leur concours, nous irons tous visiter leurs stands dans quelques minutes.

Mesdames et Messieurs, depuis neuf ans, le Syndicat national des Anesthésiologistes français, et la Société Française d'Anesthésiologie qui est représenté ici par son Président, Monsieur le Docteur BOUREAU, convient les médecins et hommes de sciences intéressés par l'anesthésiologie, à se réunir une fois par an, pour un échange de vue et la publication de travaux originaux sur cette discipline médicale récente.

Nos premiers congrès furent d'ambition modeste, ils tirent leur origine des réunions d'un petit groupe d'anesthésistes parisiens, auxquels il convient de rendre hommage aujourd'hui.

A l'époque où ils tenaient leur premier congrès, le seul caractère officiel de leur spécialité, tenait aux dispositions administratives encore toutes théoriques prévues dans un règlement hospitalier. Depuis ces débuts modestes, nous avons vu, en quelques années, s'adjoindre en France à l'art de la narcose, tout un groupe de domaines inlassablement explorés par des auteurs de plus en plus nombreux.

Les sanctions de cet effort soutenu sont venues d'horizons très divers ; en bref, permettez-moi de citer en 1947 les premiers postes hospitaliers parisiens, exemple rapidement suivi par la création de postes semblables dans les villes de faculté et dans les hôpitaux régionaux. En 1951, un comité issu pour une grande part de la Société Française d'Anerthésie et d'Analgésie créé un peu après la guerre, organise un congrès international à Paris ; il connaît un succès très considérable ; en 1957 à Aix-en-Provence, un congrès du même genre que celui d'aujourd'hui, entraîne la participation de plus de deux cents anesthésiologistes ; d'autre part, l'appui du conseil de l'Ordre, des Syndicats médicaux et de la Sécurité Sociale, amène l'anesthésiologie à un statut qui est très proche de celui des autres spécialités reconnues.

Enfin, l'enseignement de la Faculté de Médecine, établi sur une base limitée dès 1947, trouve son autonomie à Paris ; tout au moins, dix ans plus tard ; cette même année, les anesthésiologistes

français prennent l'initiative d'une association professionnelle européenne groupant des associations française, allemande, grecque, et belge, orientées vers l'étude et l'organisation de l'anesthésiologie à l'échelle continentale. C'est à notre connaissance le premier exemple d'un organisme allant au devant de cette communauté médicale prévue dans les accords du marché commun européen ; ce dynamisme s'exprime d'ailleurs par quelques chiffres : en dix ans le nombre des membres de la Société française d'Anesthésie, Analgésie et Réanimation a plus que doublé, un annuaire récent édité par l'Association européenne groupe, pour la France, plus de 600 noms, ce qui représente une part non négligeable des spécialistes de notre pays.

Beaucoup d'entre eux, Mesdames et Messieurs, sont de jeunes médecins, ce qui explique à la fois la force et les quelques faiblesses de leurs groupes.

Partis modestement de l'art de supprimer la douleur par l'anesthésie régionale, ou la conscience par l'anesthésie générale, cette discipline s'est enrichie, en quelques années, de plusieurs autres disciplines : la transfusion sanguine, chirurgicale puis médicale, l'organisation des secours aux traumatisés, l'étude et le traitement des troubles respiratoires sous anesthésie, puis des troubles respiratoires aigus en général, qui nous a amené à la réalisation de la respiration artificielle, — l'étude et le traitement des troubles circulatoires d'origine chirurgicale — ce qui a pu faire envisager l'intervention de l'anesthésie dans un but thérapeutique sur la tension artérielle, — en vue de combattre le saignement, c'est la technique d'hypotension contrôlée — ou même de substituer à la circulation normale une circulation extra-corporelle, c'est la collaboration aux diverses techniques de cœur-poumon artificiels, — l'étude et le traitement des troubles thermiques de l'anesthésie, ce chapitre étant d'un particulier intérêt puisqu'il a permis de mettre en évidence la possibilité, chez l'homme, de maintenir des patients en hypo-thermie en les faisant bénéficier dans des conditions artificielles, des avantages que certains mammifères retirent de l'hibernation spontanée.

Enfin, il n'est pas jusqu'au facteur psychique qui, prenant part à l'intervention chirurgicale n'ait été abordé. Comme vous le savez, plusieurs opérateurs recourent actuellement, d'une manière régulière, à l'emploi de l'hypnose.

Nous discuterons demain des parts respectives que nous devons accorder aux mesures purement psychiques et aux drogues dites « tranquillisantes » dans la lutte contre l'anxiété des sujets opérés.

Tout ceci, d'ailleurs, malgré l'ampleur des sujets, n'est au fond que pratique courante. Il est un domaine plus général où l'anesthésiologie peut accroître la connaissance, c'est la physiologie et la pharmacologie humaines. Tous les agents anesthésiques sont lourds de risques majeurs pour la circulation et la respiration ces deux piliers physiologiques de la vie. Puis-je rappeler qu'une étude statistique récente montre que la mortalité de l'anesthésie est plus élevée dans certains centres étrangers que celle de la poliomyélite ; c'est donc un problème de santé publique, dont malheureusement je ne puis développer tous les points ici.

Cependant, la familiarité du risque quotidien justifie l'habitude maintenant bien ancrée de contrôles biologiques réguliers pendant et après l'intervention. Ces contrôles, à leur tour renseignent très vite et très bien sur un agent pharmaco-dynamique nouveau ; les effets cliniques tiennent donc toujours une place importante dans nos discussions.

Une séance du congrès est consacrée à l'étude de drogues nouvelles. Cette journée de travail montrera qu'on veut associer à une spécialisation précise tous les domaines de la science médicale.

Il va sans dire que ces caractères audacieux dans l'emploi de certains agents imposent une extrême rigueur dans les décisions opératoires et dans l'observation des résultats, c'est pour cela que chacun de nos congrès comporte une discussion mettant en jeu les principes mêmes de l'exercice de notre profession. Elle portera cette année sur deux sujets l'un traité à Lille, l'organisation d'un service hospitalier d'anesthésiologie et l'autre à Bruges, l'anesthésiologie dans la profession médicale. Pour ce dernier point, le congrès français d'anesthésiologie a la possibilité de discuter cette grave question avec les anesthésiologistes de l'association professionnelle belge, des spécialistes auxquels se joindront des délégués officiels, anglais, hollandais et allemands. Que M. le Docteur de VILLE de GOYET, organisateur de cette réunion, veuille bien transmettre à nos amis les spécialistes belges, nos remerciements renouvelés.

Et maintenant, il ne me reste plus qu'à exprimer l'espoir que nos travaux se montrent féconds et utiles, et contribuent au magnifique développement pris par l'anesthésiologie en France et hors de France, au cours de ces deux dernières années ; puisse notre congrès être une parfaite réussite.

RAPPORT

Sous la Présidence de Madame N. BIZARD-CRÉGOIRE

LES SUBSTITUTS DU PLASMA HUMAIN

PAR

Etienne SIMON (*)

(Clermont-Ferrand).

Avant d'entreprendre ce travail, nous avons estimé qu'il était sage de connaître les sentiments du plus grand nombre possible des utilisateurs de produits sanguins. Nous avons par le système d'une enquête, sollicité les réponses d'un millier de spécialistes, de techniciens, la majeure partie étant représentée par des Anesthésiologistes.

Pourquoi cette enquête et l'expédition d'un millier de questionnaires ? Au cours des nombreuses années pendant lesquelles nous avons débattu ces problèmes, au double titre de « producteur » par notre position au centre de Transfusion Sanguine de Clermont-Ferrand et de « consommateur » pour une importante partie de notre activité, nous avons été amené à prendre une position qui est celle pratiquement définie brièvement au Congrès d'Aix-en-Provence.

- 1) Sang et produits sanguins sont indispensables et irremplaçables,
- 2) Substituts de ces produits sont indispensables eux aussi.

Ces deux affirmations apparemment contradictoires se sont imposées à nous par la force des choses, c'est-à-dire par l'expérience de tous les jours, acquise au chevet du malade d'une part, « les receveurs », d'autre part auprès des responsables et des spécialistes de la Transfusion Sanguine.

Chargé du rapport de cette question, avant de bâtir notre exposé, et de présenter des conclusions, nous avons voulu, par ce référendum, sur le plan national en débordant même sur le plan européen par des réponses reçues de quelques amis de pays voisins :

(*) Adresse : 61, avenue Raymond-Bergougnan, Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

- a) encourager les publications touchant à ces problèmes ;
- b) connaître la position des utilisateurs et des spécialistes les plus qualifiés tels que : responsables des organismes de la T. S., cliniciens-biologistes, anesthésistes et réanimateurs, agressologistes, physiologistes, etc.

En ce qui concerne la nécessité d'un ou de plusieurs produits de substitution du plasma humain :

- 11 p. 100 des avis exprimés ne souhaitent pas de substituts.
- 74 p. 100 estiment au contraire nécessaires ces produits.
- 15 p. 100 n'ont pas d'opinion.

Nous n'avons reçu que quelques centaines de réponses, mais ce chiffre de participants bien que modeste nous apporte des renseignements particulièrement utiles et jette un jour inconnu de nous jusqu'alors sur cet aspect de la réanimation.

Il nous a été possible de réunir une masse importante de documents et de faire le point actuel de cette question qui, dans certains cas, présente un intérêt réel.

Si ce travail a pu être mené à bien, s'il est notre œuvre, il est celle aussi de toutes les collaborations, dont certaines particulièrement étroites et désintéressées, que nous avons su trouver autour de nous.

Nous voudrions remercier le Directeur du Centre de Transfusion Sanguine et Réanimation de la région de Clermont-Ferrand, le Professeur Agrégé L. R. JACQUEMET. En dix années de travail commun nous avons fait de notre mieux pour remplir les responsabilités que nous avons acceptées dans l'œuvre de la Transfusion Sanguine et sur le plan technique et sur le plan organisationnel, et sur le plan ingrat de la propagande et des relations extérieures.

Il nous est agréable de remercier le Professeur Agrégé L. R. JACQUEMET, qui nous a offert si généreusement les ressources de son organisation.

Nos remerciements vont également à tous ceux, Professeurs Spécialistes de diverses disciplines, médecins praticiens, nos amis, qui ont bien voulu accepter le souci de répondre à notre appel et de rédiger une réponse à notre enquête. Que tous sachent, ce que nous n'avons pu manifester qu'à un petit nombre : combien ils nous ont aidé, et combien est grande notre gratitude.

Mais le travail effectif de rédaction, n'a pu être finalement mené à bien que grâce à quelques travaux antérieurement publiés ou obligeamment mis à notre disposition par quelques-uns des plus grands noms de la Transfusion Sanguine et par quelques-uns de nos amis.

Le Médecin Général JULLIARD a bien voulu nous recevoir et nous offrir ses conseils et ses encouragements, qu'il veuille bien accepter notre reconnaissance.

Le Médecin Commandant BONNEL non seulement nous a apporté des renseignements précieux, mais de plus il a permis que nous soit confié son propre travail consacré à ce même sujet, et nous a autorisé à l'utiliser pour notre rédaction ; de longs extraits seront rapportés ici et nombre de ses idées et de ses points de vue seront exposés. Nous lui adressons nos respectueuses félicitations et notre profonde gratitude.

Nous présentons également nos vifs remerciements au Médecin Commandant H. PERROT dont l'enseignement nous a été précieux, lui qui a travaillé avant nous, pour ces mêmes problèmes.

Dans le domaine de la Transfusion Sanguine, l'École Auvergnate est la sœur cadette de l'École Toulousaine; Nos amis de Toulouse RUFFIE, DUCOS, BIERME, sous la haute direction de Monsieur le Doyen LEFÈVRE, savent ce que nous leur devons et combien nous apprécions leur enseignement et leur généreuse protection; qu'ils trouvent ici une nouvelle fois l'expression de notre attachement. Nous sommes heureux de féliciter une fois encore notre ami BIERME, pour son travail *Action physiologique des Transfusions plasmatiques*; nous avons largement puisé dans son œuvre pour réaliser notre rapport, qu'il accepte notre grand merci.

Nous nous considérons comme très proche et nous sommes très attaché à l'École Montpellierienne et à son Maître le Professeur CAZAL.

A l'Équipe du Centre de Transfusion et d'Hématologie de Montpellier qui a bien voulu nous recevoir jadis, nous devons beaucoup. Le Professeur CAZAL a pris la peine de répondre personnellement à notre enquête. Nous avons fait une large place à ses travaux concernant l'albumine plasmatique humaine (APH). Qu'il veuille bien accepter avec toute son équipe, notre gratitude.

Le Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine, Le Docteur J. P. SOULIER a bien voulu lui aussi prendre la peine de nous confier en particulier le travail de son élève PE G. P.; grâce à son travail nous avons pu éclaircir un aspect très important de notre rapport, celui traitant du pouvoir icterigène du Plasma. Il nous est agréable de témoigner au Docteur J. P. SOULIER et au Docteur G. P. PE notre reconnaissance.

Une masse importante de documents à compiler était nécessaire à la rédaction de notre rapport. Colliger les travaux étrangers et français, tirés à part, micro-films, photographies des documents originaux, est une besogne fastidieuse, longue, délicate mais de premier ordre.

Dans ce domaine, l'aide que nous ont apportée les laboratoires BELLON et SPECIA a été pour nous particulièrement précieuse. Que le Docteur HASCHER et nos amis pharmaciens P. BROUILLOT et J. ALASSEUR, veuillent bien trouver nos remerciements sincères.

Nous serions satisfait si notre travail pouvait contribuer à éclaircir ce problème des substituts, lié à ceux de la Transfusion Sanguine à laquelle nous avons consacré une part importante de notre activité. Nous serions satisfait si nous pouvions permettre un traitement meilleur de certains états pathologiques, de certains chocs notamment, par une meilleure connaissance des produits proposés: enfin et surtout si nous pouvions répondre à ceux qui nous ont fait confiance, et qui nous ont demandé de les guider dans le choix, l'indication, l'administration des solutés de remplacement du plasma humain.

PLAN DE TRAVAIL

Avant d'entreprendre l'étude des produits de substitution proprement dit, nous avons estimé qu'il était logique de dresser un tableau rapide de l'élément même que nous nous proposons de substituer, c'est-à-dire le *Plasma humain normal*, *Plasma humain vivant*, in situ dans l'organisme d'un individu normal, non pathologique.

Nous avons désigné ce Plasma par les termes de: *Plasma humain physiologique* ou *Plasma humain circulant* pour bien localiser la question.

Cette étude forcément brève sera un rappel des notions connues.

Il nous a semblé que ce devait être là, la base de départ de ce travail.

Nous avons envisagé dans ce chapitre :

- I. Les constituants plastiques.
- II. Les constituants métaboliques.

PLASMA THÉRAPEUTIQUE.

C'est le plasma humain stabilisé (PHS) utilisé en thérapeutique sous les formes liquide, congelée ou lyophilisée.

Il semble bien en effet que le substitut par excellence du plasma humain vivant soit le plasma humain stabilisé, produit fabriqué et stocké par certains services particuliers de la Transfusion Sanguine.

Ce deuxième chapitre dans lequel nous avons envisagé le P. H. S., a paru indispensable pour mettre en relief les différences pouvant exister entre les deux formes de plasma, considérant les différents aspects de l'étude physico-chimique et de l'étude physiologique.

Nous avons insisté sur le rôle du P.H.S. notamment sur la volémie, et sur l'hémostase. Nous avons insisté également sur trois points particuliers que nous avons groupés dans une rubrique spéciale : arguments opposés à l'emploi généralisé du plasma thérapeutique. Ces points envisagent :

- a) incidence pathologique : pouvoir icterigène du P.H.S.
- b) incidence économique : prix de revient élevé du P.H.S.
- c) incidence humaine : difficulté de récolte et de production du P.H.S.

SUBSTITUTION DU PLASMA HUMAIN.

Dans ce bref chapitre nous avons examiné la nécessité d'un remplacement du plasma humain, nous avons développé les raisons qui peuvent rendre obligatoires les produits de substitution et nous avons été amené à définir les normes et les propriétés que devrait offrir le substitut idéal.

Nous avons enfin proposé une modification de vocabulaire ne faisant plus appel aux expressions : produits de substitution ou produits de remplacement ou succédanés mais reconnaissant une nomenclature plus précise et plus simple envisageant et illustrant le but poursuivi avec les notions de : *Solutés de remplissage* et *Solutés de nutrition*.

LES SOLUTÉS CONNUS ET UTILISÉS COMME SUBSTITUTS DU PLASMA HUMAIN.

C'est la matière même du travail qui nous a été proposé. Nous avons après un essai d'historique, dressé la liste chronologique — autant que faire se peut en ce domaine — des produits, substances, solutions, solutés connus et utilisés depuis que le souci de suppléer à une masse sanguine défaillante s'est imposé à l'homme.

Nous avons fait une étude aussi complète que possible des produits proposés rapportant leur formule, leur composition, leurs indications.

Nous avons scrupuleusement rapporté pour chacun d'entre eux les résultats des essais des différents auteurs, que ces résultats soient favorables ou non.

Nous n'avons pas tiré de conclusions à la suite de l'étude de chacun des produits.

Le plan d'étude détaillé groupant tous les produits envisagés précédera le chapitre.

DISCUSSIONS A LA SUITE DE CERTAINS TRAVAUX D'ENSEMBLE SUR LES SOLUTÉS DE SUBSTITUTION.

Comme nous n'avons pas tiré de conclusions définitives à l'issue de l'étude de chaque soluté, nous avons pensé faire œuvre utile en rappelant des travaux qui présentaient le grand avantage

d'avoir mis en parallèle plusieurs solutés de substitution vis-à-vis d'un même réactif ou d'un même matériel d'expérience.

Ces travaux et les résultats qui en ressortent nous paraissent présenter un intérêt de premier ordre.

CONCLUSION.

Il fallait conclure ce rapport. Dans l'état actuel des choses il n'est pas possible de fixer une ligne de conduite et d'imposer une discipline c'est-à-dire un soluté plutôt qu'un autre au thérapeute.

Notre conclusion prendra davantage la forme d'une discussion générale envisageant les différents solutés, fixant leurs indications majeures, distribuant des conseils de prudence et proposant une façon nouvelle de l'utilisation des solutés en pratique de réanimation.

LE PLASMA HUMAIN PHYSIOLOGIQUE, OU PLASMA HUMAIN CIRCULANT OU PLASMA HUMAIN VIVANT

Notre connaissance du « milieu intérieur », dont Claude BERNARD prévoyait dès 1870 l'importance considérable des variations, se complète de jour en jour.

Un des éléments essentiels de ce milieu, est constitué par le plasma, fraction liquide du tissu sanguin.

Participant à la vie intime du « milieu intérieur » remarquable par sa fixité, le plasma est lui-même d'une grande stabilité en dépit des variations incessantes qui s'accomplissent en lui-même. Toute une série de mécanismes complexes président au jeu des régulations qui maintiennent ainsi en équilibre harmonieux le milieu de Claude BERNARD et assurent ce que CANNON a défini comme « l'homéostasie ».

Nous connaissons fort mal la composition des portions liquidiennes constituant le « milieu intérieur » physiologique : lieu des échanges. Nous en connaissons mal les volumes et nous n'avons que des idées très approchées sur les constitutions exactes vis-à-vis des électrolytes, des métabolites, des bilans enzymatiques et vitaminiques.

Le moyen simple, habituel permettant une exploration aussi précise que l'autorisent nos techniques actuelles d'investigation reste bien entendu la ponction vasculaire qu'elle soit artérielle ou veineuse.

Comment transposer à un liquide circulant dans un système vivant — et de quelle complexité — les chiffres obtenus sur un échantillon de ce « même » liquide recueilli dans les flacons habituels du laboratoire...

Les raisons de contestation s'accumulent : traumatisme du vaisseau garrotté et ponctionné, perturbations apportées par les contacts successifs de l'aiguille, de la seringue, des parois du flacon, choc imposé par la qualité du milieu de conser-

vation, par l'agitation plus ou moins violente, agression due aux variations de température. Pourtant c'est ce liquide recueilli dans de telles conditions que nous allons tenter d'étudier.

La clinique de tous les jours nous apporte les preuves de notre insuffisance en cette matière, en nous présentant par exemple des sujets équilibrés, quant à leurs constantes, leurs chiffres pourtant proches de la normale, mais ne pouvant pas assurer cependant les frais de l'agression en cours.

Ce milieu est une de nos préoccupations quotidiennes ; sans cesse, nous tentons de l'apprécier, de le mesurer, de le dissocier en ses moindres éléments. Nous nous efforçons même d'en remplacer les pertes, soit par un liquide probablement assez proche, provenant d'un autre individu — fournisseur, le plasma humain stabilisé et conservé, soit, suprême imposture, par un soluté artificiel élaboré au laboratoire et ne présentant pas trop de différence avec l'image qu'en a donné l'investigation des biologistes.

Notre propos est donc, bien que connaissant toutes nos insuffisances, d'essayer de déterminer une composition approximative du milieu plasmatique pour essayer de mettre sur pieds un soluté de composition voisine et entraînant des effets physiologiques voisins, capables de la sorte d'être substitué dans certaines conditions, au « plasma humain circulant ».

* * *

On peut admettre, très approximativement, que la répartition de l'eau à l'intérieur de l'organisme reconnaît deux éventualités :

1^o l'eau du *secteur cellulaire* (réserve de l'ordre de 40 à 50 p. 100 du poids corporel).

2^o l'eau du *secteur extra-cellulaire* (masse hydrique de moindre importance de l'ordre de 16 à 22 p. 100 du poids corporel).

De ce secteur extra-cellulaire, on distingue l'eau des liquides interstitiels et l'eau circulante des vaisseaux : plasma sanguin, lymphe.

C'est le plasma sanguin qui va nous occuper.

Le plasma sanguin est un liquide composé essentiellement d'eau et d'un certain nombre de composés spécifiques de taux sensiblement constants et d'action déterminée.

L'eau plasmatique représente 90 p. 100 (907 centilitres par litre en moyenne) de la masse plasmatique, véhicule des constituants du plasma, elle assure leur diffusion et leur répartition dans les différents compartiments de l'économie.

L'eau plasmatique est soumise à des variations nombreuses réglées par des mécanismes complexes. Elle doit obéir à une régulation stricte, soumise au jeu des « apports » et des « sorties », dont on peut avoir une idée approximative par la méthode du bilan et aux lois des échanges entre les différents secteurs.

En raison du but poursuivi, nous négligerons volontairement l'élément hydrique proprement dit, renvoyant le lecteur à des travaux plus spécialisés pour étudier plus en détail les autres constituants connus du Plasma.

1^o Constituants plastiques.

2^o Constituants métaboliques.

A) Constituants plastiques du plasma humain.

1^o LES IONS MINÉRAUX DU PLASMA.

Le plasma contient des chlorures, des carbonates et bicarbonates, des phosphates, des sulfates. Les métaux sont représentés par le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium. A des doses appréciables, par le fer, le cuivre et l'iode sous forme d'oligo-éléments, en combinaison organique non ionisée. Le chlorure de sodium (six g p. 1 000) est le composant minéral le plus important.

On sait combien la structure électrolytique de ce milieu doit être stable pour satisfaire à la physiologie cellulaire.

Exprimé en milliéquivalents (*), seule expression capable de mettre en lumière l'équilibre entre éléments acides (anions) et basiques (cations), la teneur des divers électrolytes, chez le sujet normal est sensiblement de 310 dont 155 d'anions et 155 de cations (103).

Les deux colonnes, anions et cations, s'équilibrant à pH 7,35.

Le *calcium plasmatique* est d'origine alimentaire — passage au niveau de la première partie de l'intestin grêle (pH acide) — l'absorption est favorisée par la vitamine D.

Dans les plasma, le calcium est retrouvé sous deux formes :

Ca non diffusible. 40 p. 100 inclus dans les architectures protéiniques du plasma et peut-être aussi combiné aux lipides.

Ca sous forme libre, diffusible, sous forme de sels minéraux, en partie combiné à des substances organiques, en partie ionisé, le seul physiologiquement actif : contraction musculaire, tonus neuro-végétatif, coagulation, différents métabolismes (DASTUGUE BASTIDE et SIMON).

Une partie du Ca se fixe sans cesse sur les tissus osseux, assurant un stockage ; les déchets calciques provenant des catabolismes sont éliminés par les urines et les matières fécales. La régulation du complexe Ca est sous le contrôle hormonal (gl. parathyroïdes).

L'importance du Ca vient moins de son abondance, cinq méq par litre, que de son activité physiologique puissante.

(*) Milliéquivalents (mEq) = la millième partie de la quantité d'un ion capable de se combiner avec un ion H⁺ (anion) ou avec un ion (OH)⁻ (cation). Pour exprimer en mEq, la concentration d'un ion connu en milligramme par litre, on divisera cette concentration par le poids atomique de l'ion et on multipliera le résultat par la valence de cet ion.

TABLEAU I

	Plasma humain physiologique P. H. P.			Plasma humain stabilisé P. H. S.	Solution anticoa- gulante A. C. D.	Dex- tran	Plas- magel	Subto- san
	Valeur normale mg/l	mEq/l	mOsmol./l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
	Cations							
Na ⁺	3 250	142	142	141	240	162,5	119,7	156,7
K ⁺	200	5	5	3,6	traces	—	—	5,6
Ca ⁺⁺	100	5	2,5	3,5	—	—	27,2	4,5
Mg ⁺⁺	30	3	1,5	non dosé	—	—	—	0,04
Bases totales		155						
	Anions							
(CO ₃ H) ⁻	1 650 (60 vol. % = R. A.)	27	27		—	—	—	19,9
(PO ₄ H) ⁻⁻	100 mg de PO ₄ H soit 35 mg de P/l	2	1,11		—	—	—	—
Cl ⁻	3 650	103	103			162,5	146,9	163,9
(SO ₄) ⁻⁻	60 mg de SO ₄ soit 20,5 mg de S/l	1	0,5			—	—	—
Acides organ.		6	6					
Protéines	75 g/l alb. = 45 g/l glob. = 30 g/l	16	2			—	—	—
Acides totaux		155						
Point cryoscop. corrigé (Δc)	— 0,55°	Tot. = 310	Tot. = 310					
Résistivité à 0° ρ	ω/cm ² /cm 128 à 139			162		137	143	101
— à 37°	71 ω/cm ² /cm			68		63	51	55
Densité à 21°				1 021		1 029	1 016	1 013
Viscosité à 37°							2,2	1,9 à 2
Urée	300		5			—	—	—
Glucose	1 000		5			—	—	—
pH à 21°	7,35			6,5 à 7,2	5	6,17	6,08	6,00
Indosé			9,88					
Poids molé- culaire moyen						75 000	35 à 40 000	25 à 30 000

Le taux du Ca sanguin est d'environ 100 mg/litre, sa répartition est presque entièrement plasmatique.

Le Ca joue un rôle considérable dans les phénomènes de la coagulation sous la forme libre.

Il semble intervenir pour activer la prothrombine ainsi que les facteurs plasmatiques, plaquettaires et tissulaires. Le Ca a une action catalytique dans toutes les phases de la thrombino-formation, il ne participe pas aux réactions autrement que par sa présence, puisque on le retrouve intact dans le sérum en même quantité.

Des auteurs comme QUICK n'admettent pas ce protocole.

Mais il est probable que l'action catalytique du Ca^{++} ionisé ne s'exerce que par l'intermédiaire d'un équilibre ionique plus général du milieu plasmatique où interviennent des ions antagonistes en équilibre : Ca^{++} et Mg^{++} (ROSTI et MAZZA).

Il existe une concentration calcique optima (100 mg/litre = 5 mEq/litre) pour assurer normalement la coagulation, mais le temps de coagulation ne se modifie et n'augmente que pour une baisse du Ca qui serait incompatible avec la vie.

L'adjonction du citrate de soude au plasma permet d'assurer l'incoagulabilité de ce dernier : le Ca libre est alors transformé en un complexe calcique soluble, mais non ionisable, la quantité d'anti-coagulant décalcifiant utilisée doit être dans la proportion de trois molécules de citrate pour un atome de calcium (SABBATANT).

Le phosphore a un cycle étroitement lié à celui du calcium duquel il est inséparable, si bien que l'on considère habituellement le rapport phospho-calcique de la ration alimentaire (adulte P/Ca = 0,7 ; enfant P/Ca = 1,5).

Le rôle du phosphore est important, on le retrouve sous la forme de phosphate de chaux dans les tissus osseux ; sous la forme de phosphate il contribue à assurer le *pouvoir tampon* du sang ; il joue un rôle de premier ordre au cours de divers métabolismes ; il entre dans la composition des nucléoprotéines.

Le potassium et le magnésium sont présents dans le plasma à un taux relativement faible, respectivement cinq mEq et trois mEq. De même que le calcium, ses ions ont une puissance physiologique considérable. On connaît les troubles graves qui peuvent être entraînés par des variations de quelques mEq seulement par litre. Ces cations sont d'origine alimentaire, ils sont éliminés surtout par l'urine, leur régulation est assurée par le cortex surrénal.

Le sodium est le cation le plus abondant : 142 mEq par litre, Il est également d'origine alimentaire, comme le potassium, il est sous la dépendance du cortex surrénal qui favorise la rétention sodée et parallèlement de l'eau extra-cellulaire.

C'est beaucoup plus par son importance quantitative que par son action pharmacodynamique proprement dite que le Na intervient dans l'homéostasie du milieu intérieur.

L'ion CO_3H^- . — Cet ion est le responsable principal du pouvoir tampon du sang qui est assuré essentiellement dans le milieu intérieur par la combinaison acide carbonique /bicarbonate (assuré également par les phosphates acides/phosphates alcalins, les protéines — globulines surtout — acides et alcalines).

Son action est sous la dépendance du pH du milieu, valeur qui ne dépend pas de la quantité absolue d'acide carbonique et de bicarbonates, mais du rapport de ces deux quantités.

L'ion CO_3H^- est apporté par les carbonates et les bicarbonates de l'alimentation

Le pouvoir tampon pour un milieu, dans lequel pénètre un acide fort (plus fort que CO_3H_2) est le pouvoir qui permet le remplacement de cette acidité forte par une acidité plus faible. Il en est de même pour un système alcalin.

Cette régulation est assurée tant que reste intacte la réserve en $\text{CO}_3\text{H Na}$ c'est-à-dire, la *réserve alcaline*.

C'est en définitive *le rein* (par élimination des phosphates acides formés en excès), et *le poumon* (élimination, par la ventilation, de CO_2 formé à partir de CO_3H_2 dans le plasma), qui assurent la régulation de la R. A. dans la constance du pH plasmatique).

2° LES PROTÉINES PLASMATIQUES. Elles répartissent dans le plasma qui les contient de 60 à 80 g litre dans la proportion de :

45 à 65 g pour l'*albumine*.

15 à 35 g pour les *globulines*.

4 g pour le *fibrinogène*.

Les protéines sont uniquement composées d'acides aminés, assemblés entre eux par des liaisons peptidiques à l'exclusion de tout autre constituant. Ce sont des holoprotéines.

ALBUMINE.

Elle est soluble dans l'eau distillée. Coagulée par la chaleur entre 75 et 85°C. Son poids moléculaire est de l'ordre de 70 000. La sérum-albumine est synthétisée par le parenchyme hépatique. Nous retrouverons cette fraction dans un prochain chapitre.

GLOBULINES.

La sérum-globuline est insoluble dans l'eau distillée, mais soluble dans l'eau contenant des sels minéraux dissous. Coagulée par la chaleur entre 68 et 75°C. La sérum-globuline comprend en réalité plusieurs fractions ; les trois principales isolées par électrophorèse sont les fractions α , β , γ . Leur masse moléculaire doit osciller entre 150 000 et 160 000. Les globulines sont synthétisées dans l'ensemble des cellules du système réticulo-endothélial ; elles représentent le substrat à partir duquel se forment les anticorps spécifiques.

FIBRINOGENÈ.

C'est une molécule protéique très allongée, son poids moléculaire doit dépasser 500 000. On admet qu'il est formé principalement par le foie.

Parmi les facteurs plasmatiques, c'est le substrat coagulable. Le fibrinogène est le précurseur plasmatique soluble de la fibrine.

Sa composition chimique serait pour BERGMANN et NIEMANN :

Arginine	7, 7 p. 100	Proline.....	5, 1 p. 100
Histidine.....	4, 5 p. 100	Tryptophane	5, 0 p. 100
Lysine	10, 1 p. 100	Méthionine.....	2, 6 p. 100
Ac. glutamique.....	14, 1 p. 100	Cystine.....	4, 5 p. 100
Ac. aspartique.....	5, 9 p. 100		

Le fibrinogène est élaboré principalement à partir des cellules de KUPFER et accessoirement par la moelle osseuse et la rate.

La caractéristique dominante de cette protéine est son instabilité : thermolabile (à 47°C) ; la décongélation lente d'un plasma conservé à — 30°C précipite le fibrinogène sous forme de dépôt fibrillaire, mais susceptible de se redissoudre à 37°C ; tendance naturelle à la polymérisation pour donner un gel fibrillaire ; tendance à la décomposition sous l'influence probablement de la plasmine du plasma ; précipitation à pH = 5,3. C'est en raison de cette instabilité qu'il faut observer certaines règles bien précises (p. 687) pour conserver, préparer et utiliser le plasma humain.

Métabolisme des protéines plasmatiques.

Les protéines plasmatiques sont synthétisées par certaines cellules (du foie, du système réticulo-endothélial) à partir des acides aminés sanguins qui reconnaissent une origine double :

1° Une partie vient des protéines alimentaires, détruites par les enzymes digestifs et scindées en leurs acides aminés constitutifs. Ils gagnent leur place habituelle, le plasma, en franchissant la barrière intestinale.

2° Une partie résulte du catabolisme des protéines cellulaires. A l'intérieur de la cellule, les diastases scindent sans cesse les plus grosses molécules des protéines en acides aminés qui sont ensuite éliminés à l'extérieur.

C'est à partir de cette réserve circulante d'acides aminés, ce *pool commun*, que l'ensemble des cellules de l'organisme effectue la synthèse de ces protides constitutifs (rôle plastique).

Destinées de protéines plasmatiques.

Elles subissent, par un processus du catabolisme probablement au niveau des mêmes cellules qui assurèrent leur synthèse, une dégradation en acides aminés élémentaires.

Ces acides aminés seront :

— soit détruits au niveau de la cellule hépatique, en donnant :
après désamination de l'urée, qui sera excrétée,
après oxydation (cycle de KREBS), une libération d'énergie,
après transformation (néoglycogénèse) des substances de réserve : glycogène ou lipides.

— soit anabolisés une nouvelle fois, après leur passage dans la réserve circulante d'acides aminés, et serviront à une nouvelle synthèse protidique. *Mais ce travail de synthèse est retardé.* Nous indiquons là seulement un schéma. La valeur relative des fractions qui suivent ces différentes voies est mal connue.

Pour YUILE, WHIPPLE et Coll. (1951), les protéines plasmatiques marquées, injectées par I. V. au chien déprotéiné, peuvent fournir tous les besoins protidiques pendant de longues périodes (trois mois), et assurent l'équilibre azoté des animaux en expérience qui reçoivent *per os* uniquement des hydrates de carbone, des lipides et quelques « accessoires » (vitaminiques probablement).

Les protéines plasmatiques « se convertiraient » en protéines cellulaires et tissulaires (BIERME).

Mais pour TRÉMOLIÈRES et MOSSE (1956) le plasma semble être une source d'acides-amino-acides de qualité médiocre. Ces auteurs insistent sur la lenteur de la synthèse. Les amino-acides ne sont libérés «... qu'avec un retard de plusieurs jours plus ou moins complètement, et ces amino-acides ne sont pas toujours utilisés... » Les auteurs préfèrent s'adresser aux solutés d'acides-amino-acides pour les synthèses protéiques de l'organisme (243).

Pour HAMBURGER et Coll. (1954-57) il n'est pas prouvé que la dégradation des protéines plasmatiques aboutisse à des formes utilisées par l'organisme pour les processus anaboliques ; de toute façon, les protéines du plasma sont différentes en tryptophane et en isoleucine.

Pour CAZAL (1955), le plasma ne peut être utilisé pour assurer un bilan nutritionnel positif. Les quantités à administrer journellement seraient trop importantes et leur masse elle-même un obstacle à une assimilation convenable.

On connaît maintenant l'origine des protéines plasmatiques, on comprend leur métabolisme et en partie leur régulation (rôle de certaines hormones : hormones somatotropes, thyroxine, adrénaline, hormones corticales), on sait mal le mécanisme régulateur de la teneur en telles ou telles protéines, on ignore presque tout de l'homéostasie protidique (BIERME).

Il faut souligner l'importance physiologique considérable des protéines plasmatiques et marquer la place qu'elles tiennent :

dans le métabolisme de la nutrition,
dans la production énergétique,

dans l'équilibre acido-basique du plasma circulant,
dans l'équilibre oncotique (rôle volémique du plasma),
dans les phénomènes de la coagulation (rôle hémostatique du plasma),
dans le processus immunitaire (globuline).

B) Constituants métaboliques.

Ce sont des métabolites d'apport ou de déchets qui ne font que « passer » dans le sang :

1° *Les acides aminés* du sang circulant difficiles à doser, de taux faible, nous avons vu leur double origine.

2° *Les lipides et les lipoides.*

En dehors des lipides de constitution — cholestérides et lecithines — le plasma contient une faible quantité de graisses neutres d'origine alimentaire.

Répartition des lipides plasmatiques :

Glycérides.....	2	à	4,5 g/l de sang
Lécithines.....	1,5	à	2,5 g/l de sang
Stérides.....	1	à	1,5 g/l de sang
Cholestérol libre.....	0,5	à	1 g/l de sang

3° *Les glucides.*

Le plasma est le lieu de passage et de distribution du glucose. Le glucose plasmatique vient soit de la digestion, soit de l'hydrolyse du glycogène hépatique.

TABLEAU II

Tableau indiquant la teneur du plasma en vitamines et le pourcentage des besoins quotidiens couverts par une transfusion de 500 cm³ (d'après J. BLAIZOT, in BIERME (31).

Vitamines	Taux plasmatique (en mg/100 cm ³)	Satisfaction du besoin quotidien par une transfusion de 500 cm ³ (en p. 100)
A..... (toutes formes)	100	25
D.....	3	pour l'adulte : besoin $\frac{1}{3}$ 0
E.....	1 000	30 (a)
B ₁	$\frac{1}{3}$ 0	$\frac{1}{3}$ 0
B ₂	1	0,2
PP.....	100	0,3
C.....	100 - 700 (b)	inférieur à 1
B ₆	10	Besoins mal connus chez l'homme
Acide folique.....	2	
Acide pantothénique.....	10	
Acide para-amino-benzoïque.....	50	
Biotine.....	0,1	
Choline.....	30 × 10 ³	Besoins variant très largement avec l'alimentation
Inositol.....	500	

Transporté au niveau des différents tissus, il est transformé à nouveau en glycogène directement utilisable par les métabolismes cellulaires.

Sous l'effet des apports alimentaires ou des dépenses énergétiques, la glycémie est en variation constante. La régulation est assurée par un système neuro-hormonal complexe qui met en jeu :

- Un centre situé probablement sur le plancher du quatrième ventricule.
- Des hormones : insuline, hormone diabétogène, hormone anté-hypophysaire, adrénaline, et des sécrétions d'activité secondaire au niveau de la cortico surrénale et de la thyroïde.

4° Les différents catalyseurs biologiques (ergones de VON EULER) qui ont une action holodynamique. C'est parmi ces substances qu'il faut ranger les *vitamines* et les *ferments*.

LE PLASMA THÉRAPEUTIQUE OU PLASMA STABILISÉ

Le plasma que nous pouvons utiliser en thérapeutique peut prendre différents aspects. Dans le début de la plasmathérapie, nous nous sommes adressés au plasma liquide par simple décantation du plasma pris sur les flacons de sang conservé. Le produit obtenu présentait l'inconvénient d'une mauvaise conservation. Les protéines sont les constituants les plus fragiles. C'est pour assurer une stabilisation du plasma que l'on utilise actuellement deux procédés :

1° **La congélation** rapide du plasma à une température inférieure à -25°C amène une stabilisation remarquable des protéines qui conservent à peu de choses près, toutes leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques. La condition formelle est le maintien constant de cette basse température, pendant tout le temps de la conservation, jusqu'au moment de l'emploi. La décongélation doit alors s'effectuer rapidement, au bain-marie à 37°C , en prenant soin d'agiter constamment le produit pendant la décongélation. Cette agitation a pour but de favoriser la dissolution de certaines fractions (fibrinogène) dont une partie aurait pu précipiter en cours de préparation.

2° **La lyophilisation.** C'est l'opération qui consiste à dessécher par sublimation le produit congelé précédent ; cette opération s'effectuant dans une enceinte où existe un vide très poussé. La lyophilisation donne le plasma sec ou le plasma desséché ; c'est un produit dans lequel les protéines ont conservé la stabilisation acquise au cours de la congélation, pendant un délai très long, de l'ordre de plusieurs années.

Dilution.

Une différence essentielle entre le plasma physiologique et le plasma thérapeutique, est due à la dilution du plasma thérapeutique. Celui-ci est en effet, recueilli sur une solution anticoagulante, de 20 à 25 dans la proportion p. 100.

Acidification.

L'acidité de la solution anti-coagulante, nécessaire pour une meilleure conservation des globules rouges, est de l'ordre de pH quatre ou cinq. Le pH du plasma prélevé de cette manière accuse des chiffres qui varient entre 6,5 et 7,2.

Apport d'électrolytes.

La formule de la solution anti-coagulante ACD apporte :

Acide citrique	2 g
Soude.....	0,80 g
Glucose.....	2 g
Eau distillée qsp.....	75 cm ³

ce qui donne :

dosage du sodium	240 mEq l
dosage du potassium.....	traces
résistivité à 37° C.....	60,5 ohms/cm ²
densité.....	1026
pH à 20° C.....	5,2

En définitive :

- l'apport de cette solution, elle-même formée d'électrolytes,
 - la dilution,
 - les échanges se produisant entre les globules et le plasma avant qu'ils ne soient séparés,
- vont apporter des modifications :

- augmentation importante de l'ion sodium (Na⁺) ;
- augmentation de l'ion potassium (K⁺).

Dans l'ensemble, malgré la dilution, *augmentation des électrolytes totaux.*

Résistivité : Elles est abaissée, ce qui donne au plasma liquide une légère hypertonie qui tend à disparaître pour le plasma lyophilisé : perte de CO₂H ? échanges entre verre et plasma ?

Le chlore est abaissé : 60-70 mEq/l au lieu de 95-106 mEq/l.

Le calcium : son taux n'est pas modifié. Nous avons vu que par action du citrate de sodium, le plasma stabilisé ne contient plus de calcium ionisé, mais ce plasma reste cependant efficace dans les troubles de la coagulation, car, injecté dans le torrent circulatoire du receveur, il trouve suffisamment d'ion Ca⁺⁺ nécessaires à la thrombino-formation. En effet, d'une part nous savons que dans le sang circulant 60 p. 100 environ du Ca se présente sous forme ionisée, d'autre part le squelette est capable de libérer du calcium.

De toutes façons, si la quantité de plasma injectée est importante, au cours de transfusions massives par exemple, il est indiqué de suppléer à un éventuel

appauvrissement en Ca par des injections complémentaires de sels calciques sous forme de gluconate ou de chlorure (DASTUGUE, BASTIDE et SIMON). (62 bis)

L'étude pratiquée par *électrophorèse* ne révèle aucune modification qualitative des *protéines du plasma* citraté.

Le *glucose* contenu dans la solution anticoagulante (conservation des hématies, besoins pour leur métabolisme), est de l'ordre de :

4,50 g à 4,80 g par litre de plasma.

4,30 g le deuxième jour.

4,10 g le troisième jour.

Cette diminution fait intervenir en outre une glycolyse spontanée (enzymes).

D'autre part, il semble que, après dessiccation, les molécules lipidiques, normalement liées aux β globulines, soient libérées dans le plasma. C'est ce qui explique la turbidité d'un plasma sec remis en solution.

Le pH du plasma sec est alcalin (8, 6 à 8,9). Cette variation dépend probablement de la perte de CO_2 en cours de dessiccation. C'est pour cette raison que la redilution du plasma lyophilisé est faite avec de l'eau acidifiée.

Les vitamines.

Nous avons donné un aperçu de la teneur (p. 686) dans le tableau n° II. Il apparaît que les transfusions habituelles de plasma ne couvrent qu'une très faible partie des besoins en vitamines. BIERME (31) fait remarquer qu'il est probable que dans le milieu plasmatique, les vitamines se trouvent sous une forme hautement active, alors que les seuls besoins bien connus sont ceux qui correspondent à la voie digestive.

Cet auteur établit une comparaison intéressante entre l'apport vitaminique réalisé par des quantités égales de plasma et de lait : la conclusion fait ressortir la supériorité du lait sur le plasma, sauf en ce qui concerne la vitamine A.

Facteurs de coagulation.

L'apport de la solution anti-coagulante ne les modifie pas, si ce n'est dans leur teneur (en raison de la dilution)

L'un d'eux : la convertine, tend à s'accroître : elle est activée par le contact du verre.

La congélation fragilise les plaquettes qui libéreront leurs facteurs plaquet-taires, après leur lyse partielle, soit au cours de la décongélation rapide, soit au cours de la lyophilisation.

Les pro-facteurs plaquet-taires libérés confèrent au plasma thérapeutique une activité thromboplastique beaucoup plus élevée que celle du sang ou du plasma frais.

Il nous paraît intéressant, en raison de l'importance considérable de ces différents facteurs, de faire une revue rapide des facteurs plasmatiques de la coagulation, et pour chacun d'eux d'établir une sorte de bilan sur leur état avant et après transformation du plasma physiologique en plasma thérapeutique.

Les facteurs plasmatiques de la coagulation.

Un des rôles essentiels du plasma humain stabilisé, comme nous le verrons plus loin, est son rôle hémostatique qui est très grand. Ce rôle est à rapporter à l'importance des facteurs de coagulation plasmatiques que nous allons envisager maintenant sur le plasma humain physiologique et sur le plasma humain stabilisé.

Ces facteurs sont nombreux, difficiles à étudier. Nous suivrons la classification que R. BIERME a présentée dans son travail (31).

Prothrombine. — Encore appelée suivant les auteurs : prothrombase, thrombinogène, plasmozyme, sérozyme, thrombozyme. Elle représente le précurseur inactif de la thrombine (teneur du plasma circulant : 200 mg/l), — macromolécule protéique de poids moléculaire = 140 000, — glucoglobuline, thermolabile, — détruite par chauffage à 56°C pendant 30 mn (OWREN). Synthétisée par le foie qui doit être intègre en présence de vitamine K, — détruite rapidement par protéolyse au niveau du poumon (ANDRUS et CORD) et par la thrombine et la plasmine.

Dans le plasma humain stabilisé (PHS), la conservation est bonne (WARNER, BRINKONS et SMITH (1936). QUICK (1945), établit que le temps de prothrombine s'allonge progressivement dès la quatrième heure de la conservation pour se stabiliser entre le 8^e et le 15^e jour à un niveau inférieur : ce phénomène est dû à l'accélérine qui est un accélérateur instable.

D'autres auteurs (CORD et PASTORE, de GOWIN, HARRIS et PLASS) par une autre méthode que celle utilisée par QUICK ont pu conclure à la *stabilité de la prothrombine dans le sang conservé*.

FAVRE-GILLY J. (1949), CAZAL P. et IZARN (1951) ont montré l'activité normale de la prothrombine d'un plasma réfrigéré à + trois degrés pendant 60 jours. BIERME et coll. (1955) ont montré que le PHS lyophilisé ou réfrigéré 10 jours, corrige le temps de QUICK d'un plasma hypothyroïdique provenant d'un malade traité par le dicoumarol.

J. P. SOULIER, M. J. LARRIEN et O. WARIELLE estiment que la « prothrombine vraie du PHS lyophilisé n'est qu'à peine modifiée ».

Pro-accélérine. — Encore appelée suivant les auteurs : Plasma Ac-globulin (WARE et SEEGER, 1948), Facteur V (OWREN, 1948 et 1953), Prothrombin-accelerator (FANTL et NANCE, 1946-1948). Elle représente dans le plasma le précurseur inactif de l'accélérine, enzyme accélérateur de la thrombino-formation. Teneur du plasma circulant : 12 à 17 unités-cm³ (ce qui est faible par rapport à certaines autres espèces animales) (MURPHY et SEEGER). C'est une globuline très proche de la prothrombine dont l'origine est hépatique. Thermolabile, détruite par chauffage à 50°C pendant 30 mn.

Elle disparaît assez rapidement au cours de la conservation du plasma à + 4° de même que dans le plasma lyophilisé (J. P. SOULIER et coll.). C'est sa disparition

qui explique l'allongement du temps de QUICK sur le plasma conservé (BIERME et coll.). Les constatations ne paraissent pas valables pour le plasma dit anti-hémophilique (BIERME et coll.).

Pro-convertine (OWREN, 1951) — encore appelée : Facteur VII, (KOLLER et coll., 1951), Pro-S. P. C. A., (ALEXANDER, DE VRIES et GOLD-STEIN, 1949). Précurseur inactif de la convertine. C'est une globuline très voisine de la prothrombine, sa teneur plasmatique est très supérieure aux besoins de la coagulation normale. Son activation se fait très facilement. La pro-convertine est une substance très stable, sa conservation est très satisfaisante. Elle n'est pas altérée par une température de 37°C pendant cinq heures, le contact du verre l'active spontanément. Sa conservation est bonne dans le plasma sec conservé pendant huit années (ALEXANDER). Dans le plasma stabilisé desséché on enregistre au maximum une baisse d'activité de 20 p. 100 environ (J. P. SOULIER et coll.).

Globuline anti-hémophilique (G. A. H.). — Encore appelée : Thromboplastinogène de QUICK, Prothrombokinine de LENGGENHAGER, Prothrombokinase de WIDENBAUER et REICHEL, Facteur VIII, Facteur anti-hémophilique A., et *Christmas Factor* (C. F.) encore appelé P. T. C. factor d'AGGELER, Facteur IX, Facteur anti-hémophilique B.

La G. A. H. isolée du plasma normal en 1934 (PATEK et TAYLOR) est une euglobuline détruite par chauffage à 60°C pendant 30 mn, présente dans la fraction I de COHN, à côté du fibrinogène et dans la sous fraction III, 2.

Dans le plasma la G. A. H. est inactive, elle constitue le précurseur inactif de la thromboplastine plasmatique ; elle est consommée pendant la coagulation. Son activation nécessite un enzyme libéré par la lyse des plaquettes (facteur plaquettaire phospho-lipidique thermostable) et en plus une petite quantité de convertine (facteur VII activé).

En outre, un second facteur de la fonction thromboplastique le C. F. a été isolé (BIGGS et McFARLANE, J. P. SOULIER). Le C. F. fait défaut dans l'hémophilie B. C'est une protéine plasmatique non associée au fibrinogène, non consommée en cours de coagulation.

Pour CAZAL, le C. F. serait davantage un enzyme qu'un précurseur =

Enzyme plaquettaire + G. A. H. + C. F.

↓
Prothromboplastine

↓
+ Convertine

↓
Thromboplastine plasmatique

Dans le plasma stabilisé le taux des facteurs anti-hémophiliques est variable en raison :

— des titres individuels en ces facteurs ;

- de la fragilité de ces facteurs ;
- du mode de préparation du PHS.

TABLEAU III

	Facteur	Température	Temps de conservation
Plasma humain stabilisé (P. H. S.)	A	+ 15° à + 20°C	Pratiquement nul
		+ 4°C	4 à 30 jours (PARCK et STETSON, BIGGS et Mc FARLANE)
		— 25° à — 50°C	Illimité (ALEXANDER 1947)
	B	+ 15° à + 20°C	Satisfaisant
		— 25° à — 50°C	Semble être diminué

Les travaux de P. CAZAL et P. IZARN ont étudié le pouvoir correcteur du P. H. S. et son action hémostatique vis-à-vis des malades hémophiles. Préparé par congélation à une température inférieure à -25°C dans un délai inférieur à trois heures (trois), après la récolte du sang, le P. H. S. conserve son activité anti-hémophilique pendant plusieurs mois.

C'est de ces travaux, que les fabricants de P. H. S., doivent s'inspirer pour leur production de plasma dit « anti-hémophilique ». Les conclusions de J. P. SOULIER et coll. sont du même ordre.

Facteur X. — Ce facteur décrit par KOLLET est jusqu'à présent très peu connu.

Fibrinogène ou facteur I. — Le fibrinogène représente le substrat coagulable des facteurs plasmatiques. C'est le précurseur plasmatique soluble de la fibrine.

TABLEAU IV

Produit	Mode de conservation	Observation
Plasma citraté-glucosé	60 jours à + 4°C	En présence de thrombine fraîche, la coagulation du fibrinogène du plasma conservé est la même que celle du sang frais. QUICK, FAVRE-GILLY, J.-P. SOULIER et coll., DUCOS et BIERME).
Plasma lyophilisé.....	Stockage à l'état sec (3 à 5 ans environ)	

La teneur du plasma humain physiologique est de trois à cinq g/l. (4,5 à huit p. 100 des protéines totales). Le fibrinogène est la partie essentielle de la fraction I de COHN, où il est associé à la G. A. H.

Nous avons déjà envisagé ce facteur (p. 691), et signalé son instabilité thermolabile à 47°C.

Plasminogène. — (CHRISTIENSEN et MACLEOD) : encore appelé Profibrinoly-sine (LOOMIS et coll.), Tryptogène (FERGUSSON).

C'est un enzyme plasmatique protéolytique inactif, on le retrouve dans les sous-fractions III 2 ou III 3 de COHN.

Le plasminogène activé en plasmine active par le jeu des activateurs et des inhibiteurs (anti-plasmine) spécifiques, entraîne la destruction totale ou partielle de la fibrine du caillot ; c'est le dernier temps de l'hémostase physiologique. Normalement cette fibrinolyse est très modérée. Mais dans certains cas *in vitro* et dans certains états pathologiques (syndrome fibrinolytique), cette fibrinolyse peut prendre une très grande activité.

Dans le plasma stabilisé, on retrouve normalement, plasmine et anti-plasmine.

Les inhibiteurs de la coagulation. — BIERME estime (31) que les inhibiteurs doivent être envisagés à côté des facteurs de la coagulation, ils peuvent rendre compte en partie de l'incoagulabilité, de « l'équilibre fluïdo-coagulant » du sang circulant.

On tend à admettre, qu'à chaque activateur des substrats de la coagulation, correspond un inhibiteur spécifique :

anti-convertine face à convertine
anti-accéléline face à accéléline etc.

Dans le plasma stabilisé, la plupart de ces substances, très facilement adsorbables par le verre, seraient absentes.

Les facteurs plaquettaires. — Après BIERME et avec lui, nous aimerions insister sur un caractère particulier du plasma humain stabilisé. Au cours de la préparation du P. S. H., quelque soit la technique utilisée, une lyse des plaquettes se produit, par traumatisme, et le contenu plaquettaire est libéré.

De cette manière, une quantité plus ou moins grande de facteurs plaquettaires, substances enzymatiques, dont nous connaissons le rôle essentiel dans le processus de la coagulation, va se répandre dans le PHS, ce qui en donne un caractère très différent du plasma humain vivant normal.

C'est ainsi que les auteurs ont pu mettre en évidence :

— le facteur phospholipidique thermostable (cytozème de BORDET ou thromboplastinogène de QUICK), activateur des thromboplastinogène et de l'accéléline, déterminant la formation de thromboplastine plasmatique.

— Le facteur protidique thermolabile de WARE, TAHEY et SEEGER (1948), qui est un accélérateur de la thrombino-formation.

— Le facteur protidique thermostable, des mêmes auteurs qui est un accélérateur probable de la fibrino-formation.

— Le facteur anti-héparinique de Van GREVELD et PAULSEN (1952).

— Le principe vaso-constricteur plaquettaire.

— Le rétractoenzyme.

— Un facteur à action d'anti-plasmine (JOHNSON et SCHNEIDER (1953)).

Pour BIERME.. « la présence de ces facteurs confère au PHS un « champ d'action » thérapeutique très étendu. A titre hémostatique, ce plasma deviendrait supérieur au sang frais, dont les plaquettes perdent rapidement leur rôle physiologique sans pour cela libérer leur contenu dans ce même délai... ».

Cette action est due à une *activité thromboplastique globale augmentée* par libération des pro-facteurs plaquettaires (J. P. SOULIER).

Arguments opposés à l'emploi généralisé du P. H. S.

Parmi les arguments qui sont opposés par de nombreux auteurs à la plasmathérapie, nous en retiendrons trois qui revêtent, pensons-nous une importance particulière :

- a) Incidence pathologique = pouvoir ictérogène du plasma humain.
- b) Incidence économique = prix de revient élevé du plasma humain.
- c) Incidence humaine = difficulté de production du plasma humain.

Incidence pathologique.

Nous ne pensons pas déborder par trop le cadre de notre rapport en ouvrant un bref chapitre consacré à l'étude du pouvoir ictérogène du plasma. Le souci d'éviter l'*Hépatite d'inoculation* est une des raisons primordiales qui ont entraîné les travaux sur les produits de remplacement du plasma, vecteur de virus dans un nombre de cas plus ou moins important suivant les pays et les auteurs.

Cette même raison fait que certains abandonnent, ou proposent d'abandonner la plasmathérapie : ces problèmes sont d'importance.

Ce sont les travaux de Jean-Pierre SOULIER et de son élève Guy Pierre PE qui seront notre guide (195 bis).

Depuis l'essor de la Transfusion Sanguine, depuis cette dernière décade, est apparu le nouveau chapitre étiologique des hépatites virales : les *Hépatites par inoculation*.

Les produits sanguins injectés avec une fréquence de jour en jour plus grande : sang total, plasma, sérum, culots globulaires, certains produits de fractionnement sont largement incriminés.

Historique : une vaccination anti-variologique en Allemagne réalisée entre le 14 août et le premier septembre 1883, paraît être responsable de 191 cas d'ictères sur 1 289 sujets vaccinés. Durée d'incubation deux à huit mois.

En 1923, un foyer épidémique s'installe dans une clinique médicade à *Lund*. La responsabilité est vraisemblablement attachée au matériel de prélèvement à l'occasion d'examens biologiques.

Durée d'incubation trois mois.

En 1937, en Grande-Bretagne, sur 109 sujets ayant reçu du sérum de convalescent de rougeole provenant d'un même lot, 41 ont souffert de jaunisse ; six cas mortels. Durée d'incubation deux à trois mois.

En 1942, aux U. S. A, pendant la deuxième guerre mondiale, 50000 cas d'ictères environ dans l'armée américaine chez les sujets vaccinés de la fièvre jaune ; 62 cas mortels.

Dès que l'on utilisa un vaccin ne comportant pas de sérum humain, les ictères disparurent.

En 1944, au Centre vénéréologique de l'armée britannique, 50 p. 100 des soldats traités ont présenté un ictère. Après renforcement des mesures de stérilisation du matériel d'injection, les cas d'ictères tombent à cinq p. 100.

TABLEAU V
*Tableau des caractères différentiels entre hépatite infectieuse
et Hépatite du sérum homologue (d'après G. P. PE.)*

Principaux caractères	Hépatite infectieuse Virus A	Hépatite d'inoculation Virus B
Incubation.	15 à 40 jours.	40 à 200 jours.
Hôte réceptif.	Homme seul.	Homme seul.
Présence du virus dans les selles.	A la période aiguë.	Non démontrée.
Présence du virus dans le suc duodénal.	période aiguë.	Ignorée.
Présence du virus dans le sang.	3 jours avant le début et pendant la période aiguë.	Pendant l'incubation (40 à 200 jours) et pendant la période aiguë.
Voies de contamination expérimentales.	Orale et parentérale (sang, fèces et suc duodénal).	Parentérale seule (sang seulement).
Porteurs de virus dans le sang.	Inconnus.	Connus (jusqu'à 5 ans 1/2).
Porteurs de virus dans les matières fécales.	Jusqu'à 16 mois.	Ignorée.
Immunité : Homologue. Hétérologue (croisée).	Existe. Non apparente.	Possible. Non apparente.
Valeur prophylactique de la Gamma-globuline.	Efficace.	Douteuse ou nulle.

Ces quelques exemples semblent suffisamment démonstratifs pour reconnaître la responsabilité du sang humain dans la genèse des ictères d'incubation particulièrement longue.

Cette responsabilité se confirme par la démonstration du contagio sur des sujets volontaires, sains, recevant du sérum d'ictérique.

Il sera bientôt établi que les ictères étaient surtout fréquents après injection de plasma humain frais, desséché ou congelé, et même de sang total de sérum de convalescent ou de certaines fractions tels que fibrinogène, thrombine.

Il n'est pas absolument certain que les gamma-globulines et l'albumine puissent transmettre l'hépatite ; le chauffage subi par ces produits détruisant le virus.

Des quantités mêmes infimes de sang virulent (1 ml injecté dans le derme) sont suffisantes pour inoculer la maladie, et la porte d'entrée peut être une plaie minime souillée par du sang ou du plasma virulent.

Le personnel médical et infirmier des Centres de Transfusion semble particulièrement exposé (enquête du CNTS : J. P. SOULIER).

Epidémiologie : On distingue actuellement deux virus (peut-être même trois, ou au moins deux variétés responsables d'hépatite : le virus A de l'hépatite infectieuse ou épidémique ; le virus B de l'hépatite dite « du sérum homologue ». Le diagnostic direct par mise en évidence des virus n'est pas possible (*).

La diffusion des virus est très grande, leur résistance vis-à-vis des agents physico-chimiques habituels de la désinfection est surprenante.

Signes et diagnostic : Le tableau clinique de l'hépatite d'inoculation se rapproche beaucoup de celui de l'hépatite épidémique.

Les caractères essentiels sont : la phase de latence, la bénignité habituelle de l'évolution, les signes digestifs sont peu importants, les phénomènes douloureux plus fréquents (douleurs articulaires), le syndrome infectieux est variable, l'ictère souvent discret, quelquefois inexistant. On retrouve, par définition, la notion d'une transfusion remontant de deux à six mois avant les premiers signes cliniques.

Évolution en 10 à 20 jours habituellement vers la guérison ; quelques formes graves, rarement mortelles (MOLOSHOK-1949) au moins chez les sujets exempts de troubles hépatiques.

Le diagnostic est malaisé, il repose uniquement sur des données cliniques, il n'existe aucun test biologique certain, les tests hépatiques ne sont d'aucun secours (NORRIS), de même que la technique d'agglutination des hématies du *Maccacus Rhésus* (MORRISON et Coll.) ; on doit se baser sur : notion d'une *injection de produit sanguin* 60 à 200 jours avant l'apparition des signes, notion de *contage*, connaissance d'autres cas d'ictères survenus chez des malades ayant reçu des produits sanguins de même provenance.

Les statistiques : La fréquence de l'hépatite d'inoculation apparaît comme très variable suivant les auteurs et les pays.

On peut rencontrer des chiffres pour lesquels 25 p. 100 des transfusions pratiquées seraient icterigènes (ARDRY R.) (15-184).

Le travail de J. P. SOULIER et de G. P. PE. (195 bis) nous permet de dresser un tableau récapitulatif (tab. VI) :

Les réflexions de J. P. SOULIER et G. P. PE sont intéressantes à rapporter :

— le pourcentage d'hépatites d'inoculation, très important lorsqu'il s'agit de *pools* de grande capacité (plusieurs centaines de litres) est infiniment moindre lorsque le plasma est préparé par *pools* de quantité inférieure ; il faut le considérer comme égal à :

pourcentage des hépatites dues à l'inoculation :

0,5 à 1,5 p. 100 transfusions plasmatiques,

0,2 à 0,8 pour 100 transfusions de sang déplasmatisé.

(*) Travaux de BRAUNSTEINER (1957), HENLE, HARRIS (1950), LEPINE, SOHIER (1954).

TABLEAU VI

Année	Auteurs	Nature de la transfusion	Nombre de malades transfusés	Nbre d'ictères dépités	p. 100	Morts dues à l'ictère	Remarques
1946	SPURLING, SHONE et VAUGHAM		1099	77	7,3		
1947	BRIGHTHAM et RORN		649	29	4,5		
1949	LEHANE et KWANTES	Sang total	2772	22	0,8	0	
		Plasma (petits pools)	814	12	1,47	1	
		Plasma (grands pools)	820	100	12,6	6	
1952-53	Statistiques anglaises pour Cardiff, Liverpool, Manchester	Sang total	2538	4	0,16	0	
		Plasma (petits pools)	867	1	0,12	0	
		Plasma (gds pools irradiés)	984	39	3,96	1	Intérêt de l'irradiation
1951-53	Statistiques pour région de Glasgow	Sang total	1387	5	0,36	0	
		Plasma traité par kaolin et filtré	1366	16	1,17	0	
1948	WALLACE (Glasgow)	Sang total	119	1	0,84	0	Maladies bénignes 3 jours à 3 semaines
		Plasma	324	12	3,70	0	
1952-54	WALLACE (Glasgow)	Sang total	1508	5	0,33		
		Plasma	1469	16	1,09		
		Culots globulaires	1192	3	0,25		
1949-52	HASSIG (Berne)	Plasma sec (pools de 6 l 20-30 don.)	362	8	4,2		
		Sang total	516				
1953-55	HASSIG (Berne)	Plasma (pool de 20 l)	711	8	3		Irradiation UV, semble sans intérêt
1954	MADSEIN (Copenhague)	Sang total	1430	6	1,1		
		Plasma (pool de 100 don.)	130	4	3,4		
		Sans transfusion	3691	5	0,14		
1954	STOKES et ALLEN (Chicago)	Sang total	42339	46	0,39		
		Sang + Plasma	12391	5	0,43		
		Plasma	1397	0	0		
1954	REVOL, BRISARD et ROUMIEUX (Lyon)	Sang ou Plasma	38000	10	0,023	3	
1955	JUILLIARD (CTS armée)	Plasma (1 à 4 flacons unité par malade)	2391 dossiers dont 1787 utilisables		1,15 à 0,45		
1955	PEYRETTI et LEVI (Turin)	Sang total					
		Sang + Plasma	2667	4	0,34		
		Plasma seul					

Soulignons encore deux points :

— les tentatives d'irradiation du plasma par UV en cours de préparation qui n'apportent pas de résultats toujours favorables ;

— une expérience éclairant, en partie, la variabilité des chiffres en raison des auteurs et des pays : 100 unités de plasma français provenant de 100 lots différents envoyés aux U.S.A qui n'avaient engendré aucune contamination en France, provoquent deux icères à Philadelphie.

Données théoriques sur la diffusion des hépatites virales par les transfusions de plasma :

La préparation du plasma, à un rythme industriel ou semi-industriel, impose la méthode du *pooling*, c'est-à-dire un mélange de quantités plus ou moins importantes de plasma de provenances différentes, méthode au cours de laquelle une faible quantité de plasma contaminé peut souiller la totalité du *pooling*.

CAZAL (54) a essayé de définir un « coefficient de contamination » rapport entre la fréquence « F » des unités thérapeutiques de plasmas contaminés et celle « f » des donneurs porteurs de virus.

$$K = \frac{F}{f} = \frac{X}{A}.$$

X = quantité de plasma virulent provenant du mélange.

A = quantité de plasma fourni par les donneurs.

Le but poursuivi est de chercher à évaluer les possibilités de contamination en raison des modes de préparation du plasma, c'est-à-dire finalement, de l'importance du *pooling*.

Il apparaît à l'évidence, que la méthode de séparation du plasma n'entrant pas en considération, plus le volume des *pools* est grand, plus la contamination est forte.

Les chiffres de coefficient de contamination sont fixés dans un tableau synthétique donnant les différentes valeurs selon les méthodes de préparation, les quantités de sang prélevées et le volume des *pools*.

A titre d'exemple donnons l'aperçu suivant :

TABLEAU VII

Volume des <i>pools</i> en litre	Méthode	Quantité de sang prélevée à chaque donneur en cm ³	Coefficient de contamination
2 litres	Centrifugation séparée des flacons	350	K = 7,3
2 litres	Séparation continue du plasma (bols de 500 cm ³)	350	K = 43,9
2 litres	Centrifugation séparée des flacons	350	K = 7,3
20 litres		350	K = 73,2

Avant de discuter les positions respectives, J. P. SOULIER et G-P. PE ont eu l'heureuse idée d'étudier le cas particulier des hémophiles. Cette catégorie de malades soumis à des transfusions

itératives, recevant pour la plupart des quantités importantes de plasma, apporte un matériel de choix pour étudier la fréquence de l'hépatite d'inoculation.

(voir tableaux VIII et IX).

Les étiologies possibles sont soigneusement discutées suivant les neuf cas. Certains arguments de valeur doivent intervenir : deux ictères hémolytiques, post-transfusionnels manifestes par incompatibilité sanguine — quatre ictères d'apparition éloignée ou trop rapprochée par rapport à l'acte transfusionnel : respectivement, plusieurs années et une semaine.

Au total, trois ictères sont susceptibles d'être liés à l'hépatite d'inoculation soit : **6,4 p. 100.**

TABLEAU VIII
*ENQUÊTE pour la RECHERCHE de la FRÉQUENCE
de l'HÉPATITE d'INOCULATION dans l'HÉMOPLHILIE*

Nombre de questionnaires envoyés	Réponses		Nombre d'hémophiles transfusés	Nombre de transfusions = 2926			Nombre de flacons par malade	Nombre d'ictères	Durée de l'ictère	Durée d'incubation	Décès	Étiologies possibles
	Globales	Utilisables		Sang total	Plasma	Sans précision						
145	100	93	85	2 126	693	107	Sang = 25 → 0 Plas. = 15 → 9	3 à 15 jours	3 à 4 mois	0		Ictère hémolytique par incompatibilité sanguine (2 cas) Ictère par hépatite épidémique Ictère par hépatite d'inoculation Ictère par résorption d'hématome

Encore faut-il souligner la grande fréquence, la répétition et le nombre important des actes transfusionnels chez ces malades tous polytransfusés, particulièrement exposés, ainsi, au risque du contage (12-39-145-150-*Transfusions de sang* ; 10-15-75-185-*transfusions de plasma*), et insister sur le fait que certains ont accepté 119 injections de plasma avant l'ictère, et que d'autres ont reçu 145-150 transfusions sans aucun accident.

Il faut d'autre part prendre en considération, comme le fait J. P. SOULIER, les renseignements apportés par la fratrie (sujets non hémophiles), et établir le pourcentage définitif en tenant compte des différents chiffres : résultat global avant discussion étiologique (groupe élargi), résultat dépouillé après discussion (groupe restreint) pour apprécier par le calcul, les risques *maximum* et *minimum* de l'hépatite d'inoculation. Entre ces deux pourcentages se situe certainement la réalité.

Il faudrait, d'autre part, signaler d'autres données, comme celle de MURRAY selon laquelle un sujet sur deux à qui on injecte du plasma virulent ne fait pas de jaunisse apparente ; comme celle de J.-P. SOULIER selon laquelle entre en jeu la question de savoir si les hémophiles n'acquiescent pas une certaine immunité possible vis-à-vis de l'hépatite épidémique.

Tenant compte des différents facteurs envisagés, les conclusions de J-P. SOULIER et G-P. PE s'établissent autour des chiffres extrêmes : 10,3 p. 100 et 1,8 p. 100 d'hémophiles ayant été susceptibles de faire une hépatite d'inoculation.

Notre position dans le cadre du Centre de Transfusion Sanguine et de Réanimation de la Région de Clermont-Ferrand, nous permet de contrôler par les flacons qui sont délivrés quotidiennement les transfusions effectuées, qui représentent en neuf années de pratique un chiffre de l'ordre de 25 000 flacons prélevés, représentant environ 30 000 transfusions de sang ou plasma. Ce contrôle n'est cependant que très relatif, et ne doit prétendre à aucune visée statistique, puisqu'il ne s'effectue que par le système de fiche, retournant au Centre de Transfusion après la pratique de l'acte transfusionnel, accompagnée du matériel à récupérer.

TABLEAU IX

Qualité et Préparation du Plasma transfusé aux hémophiles		Volume des pools	Volume des quantités transfusées	Remarque	Coefficient de contamination calculé
Plasma sec standard ou antihémophile.	Méthode de séparation continue (t. Alpha-Laval)	2 litres	100 cm ³	Le sang des donneurs ayant présenté un ictère dans les 5 années précédentes, la prise de sang est éliminée.	43,9
Absence d'antiseptique	bol. = 500 cm ³		250 cm ³		
Non irradié.....			350 cm ³		

Ces fiches que nous avons voulu le plus simple possible, si elles reviennent bien à leur point de départ, n'apportent que peu de précision. En effet, un très faible pourcentage d'entre elle, mentionnent les renseignements pourtant élémentaires qu'elles devraient recueillir, la grande partie n'étant même pas signée du responsable de l'acte transfusionnel. Les quelques 30 000 fiches que nous aurions pu ainsi colliger si elles avaient été dûment remplies, donneraient une masse de renseignements fort utiles.

Cependant, il est un fait intéressant à signaler : ce système établit une liaison permanente entre les praticiens et les différents services de la Transfusion Sanguine, notamment avec les laboratoires.

Les incidents et les accidents graves survenant au cours, au décours ou dans les suites, même lointaines, d'un acte transfusionnel, même s'ils ne sont pas mentionnés sur la fiche de contrôle, sont le plus souvent connus par nous.

Les transfuseurs cherchent, en effet, une explication à l'incident, et leur premier soin est, évidemment, le contrôle de l'identité sanguine ou le rôle qu'aurait pu jouer un élément transfusionnel dans l'incident à déplorer.

Tenant compte de ces faits, nous avons pu réunir, au cours de ces dernières années une dizaine de cas d'ictères, soit :

0,030 p. 100

Probablement, nous ne connaissons que seuls les cas graves, les atteintes discrètes ne nous ayant pas été signalées.

D'autre part :

- nous ne retrouvons aucun décès à la suite de ces icères ;
- un système de contrôle nous permettant de suivre la destination, et la provenance de chacun des flacons perfusés, nos recherches, à la suite de ces icères signalés, n'ont jamais pu aboutir à la mise en évidence du, ou des donneurs ayant pu, éventuellement, entraîner la contagion.

Conclusions.

Bien que nous soyons absolument persuadé de la valeur toute relative des données statistiques, nous ne pouvons pas ne pas tenir compte des chiffres que nous avons présents sous les yeux.

Nous ne pouvons que nous associer et faire nôtres les remarques mises en évidence par quelques auteurs (REVOL, BRIZARD, ROUMIEUX, J-P. SOULIER), et souscrire aux conclusions présentées par G-P. PE (207).

1°. De toute évidence, les chiffres prouvent que le risque d'hépatite d'inoculation est moins grand en France que dans d'autres pays.

2° En appliquant les données de CAZAL (54), il est possible de calculer le pourcentage de donneurs porteurs de virus.

On en arrive ainsi à supposer que le nombre de donneurs porteurs de virus varie entre 1/6. 270 et 1/36.580.

En moyenne, un donneur sur 10 700 serait porteur de virus. Ces chiffres ne sont que des ordres de grandeur. Ils signifient néanmoins que le nombre de porteurs latents de virus en France est beaucoup moins important que certains auteurs pourraient le supposer.

3°. Si les mesures prophylactiques s'avèrent, pour la plupart, imparfaites et insuffisantes, il n'en est pas moins vrai que scrupuleusement appliquées, ces mesures sont susceptibles d'améliorer les statistiques ; c'est ce à quoi nous nous efforçons au Centre Régional de Transfusion Sanguine et de Réanimation de Clermont-Ferrand.

a) par une sélection soigneuse des donneurs refoulant les sujets ayant présenté une jaunisse depuis moins de cinq ans, et demandant à chacun de rester en contact avec les services de la Transfusion Sanguine en cas de maladie. Tout en sachant qu'aucun test ne permet de déceler avec certitude les porteurs de virus, que les atteintes d'hépatite infectieuse (virus A) ont dû conférer l'immunité, que l'on connaît l'existence de donneurs porteurs sains de virus B, capables de transmettre la maladie, que l'on sait que le sang des sujets atteints d'hépatite est virulent avant l'apparition des signes cliniques (une ou deux semaines avant).

b) par l'emploi d'une méthode de séparation du plasma de « type artisanal », presque flacon par flacon, acceptant un *pooling* de deux litres obtenu par décantation sous azote, et rejetant le système de séparation continue, (même avec un bol de petit volume).

Cette méthode étant, bien entendu, obligatoirement rejetée, dans l'état actuel de nos installations, par les centres de fabrication importants.

c) par une stérilisation correcte (160° en chaleur sèche pendant une heure), du matériel du prélèvement et de perfusion. Cette mesure qui devrait être suivie, pouvant seule donner une sécurité absolue.

d) par la technique peu répandue du *dessalement* du plasma (187) avec un mélange de résine échangeuse d'ions éliminant les protéines instables (fibrinogène et globuline) et *stabilisation*

secondaire par chauffage (pasteurisation 10 heures à 60°). Ce nouveau plasma obtenu (PPL) dépourvu du risque ictérique, conserve son pouvoir oncotique et énergétique. C'est un équivalent du plasma.

Pour être complet, mentionnons les résultats décevants poursuivis jusqu'à ce jour, pour atténuer, détruire, inhiber ou prévenir l'action du virus ictérique.

— Utilisation du *plasma vieilli* : six à huit mois à température du laboratoire, avant dessiccation ou emploi en perfusion (7).

— Essais de prévention de l'hépatite d'inoculation par les *gamma-globulines* (GROSSMAN-1945-DUNCAN-1947).

— *Essai de destruction des virus* : dessiccation, irradiation par les rayons UV (OLIPHANT), addition au sang d'ypérite nitrée (DRAKE), (MURRAY), ensemencement du sérum par le bactériophage d'E. Coli T4, puis totalement stérilisé par UV, suivi d'addition de B-propionolactone (conc. 1,5 g/litre) (228).

Peut-être l'association de deux ou plusieurs de ces procédés pourraient-ils apporter une solution à ce problème.

En dernière analyse, laissons J-P. SOULIER et G-P. PE conclure qu'étant donné...

« le très faible pourcentage d'ictère par inoculation indiscutable, et la bénignité des cas observés, le risque de transmission de l'hépatite virale par transfusions de plasma, semble très acceptable, et qu'il n'y a pas lieu de modifier profondément les méthodes de préparation du plasma actuellement en vigueur, ni de limiter les indications de la plasmathérapie qui rend des services extrêmement précieux dans certaines catégories d'affections. »

INCIDENCE HUMAINE.

Encore un argument que l'on retrouve en tête de tous les travaux qui visent à l'étude des produits de substitution, comme s'il était besoin d'une excuse à l'étude de ces produits.

Nécessairement, les ressources en produits humains sont limitées. Il apparaît bien comme évident, pour la plupart, que l'homme ne doit pas être destiné à jouer le rôle de magasin de réserves, stockage de matières précieuses pour les besoins de la thérapeutique.

S'il était possible de fabriquer les éléments figurés : hématies et leucocytes susceptibles de remplacer les produits humains, il serait tout à fait superflu et maladroit de s'adresser à l'homme, et d'essayer de faire vibrer en lui le sens du devoir, de revendiquer le droit à la vie de son frère défaillant, d'établir la chaîne du sang au sens si profondément humain, pour l'amener à tendre son bras de « donneur de sang bénévole ». Il en serait de même si le bœuf, le cheval ou le mouton pouvaient nous fournir et le plasma despécifié ou non, et les éléments dont nous avons besoin.

La nécessité de « l'homme-donnant-son-propre-sang-pour-l'homme », est, souhaitons-le, une étape, en attendant de nouvelles méthodes, de nouvelles substances, en attendant le substitut idéal, libérant l'homme de « sa dette sang » envers l'homme.

Ces points de vue une fois admis, il est non moins évident que si les ressources sont particulièrement limitées dans ce domaine (ne permettant pas d'envisager notamment de grands cataclysmes ou des besoins urgents débordant le cadre habituel), il serait tout-à-fait possible de vivre moins à l'étroit, et de disposer notamment d'un stock de plasma sec plus considérable.

Les organismes de la transfusion sanguine, le réseau français en particulier, du plus modeste poste transfusionnel jusqu'au centre national mettent tout en œuvre pour satisfaire leurs besoins, et couvrir le petit risque en constituant leur stock de produits sanguins.

Il faut remarquer toutefois, qu'il n'arrive jamais, depuis longtemps déjà, qu'un malade, qu'un blessé, ne manque du flacon dont il pourrait avoir besoin en quelque lieu qu'il se trouve.

Tel responsable de la transfusion sanguine qui souhaite recueillir 15 000 flacons, trouve ce nombre de flacons donc de donneurs. S'il faut prévoir 18 000 flacons sur sa région, pour une raison quelconque, dans l'état actuel de l'organisation française, les 3 000 donneurs supplémentaires seront trouvés.

Pour les besoins français, 3 p. 100 seulement de la population totale offrent leur sang.

L'expérience que nous avons dans ce domaine nous permet d'avancer qu'il est possible de doubler assez facilement ce pourcentage. C'est là une question d'organisation locale, une question de propagande, de moyens mis en œuvre par les pouvoirs publics. Une entreprise de cet ordre, bien comprise, nous a permis, dans certaine région, d'assiter au don bénévole d'un pourcentage égal à 10 p. 100.

Un tel chiffre, probablement difficile à obtenir en toute région, entraînerait une masse de produits sanguins beaucoup trop importante pour les besoins actuels, il n'est pas souhaitable d'atteindre ce chiffre pour le moment.

INCIDENCE ÉCONOMIQUE.

Nous n'envisagerons pas ce point de vue, c'est pourtant un argument avancé très fréquemment pour qui s'intéresse à la question plasma humain.

Dans l'enquête que nous avons consacrée à ces problèmes 10 à 15 p. 100 des réponses s'élèvent contre le prix élevé du plasma humain. Quelques réponses même font de cet argument un empêchement majeur et une contre-indication à l'emploi du plasma.

Le problème reste posé. S'il fallait engager les discussions sur le sujet, nous proposerions de l'orienter dans les deux directions suivantes que nous ne citons ici qu'à titre indicatif.

1) Un produit indispensable, un matériel de première urgence n'a pas de prix. Les qualités attachées au plasma humain dans le domaine de l'hémostase, par exemple, et son intérêt de premier ordre, font que dans cette éventualité, l'incidence financière ne doit pas intervenir.

2) Les produits sanguins et le plasma en particulier voient leur prix élevé attaché à leur manque d'abondance, manque d'abondance relative.

Les substances antibiotiques, aux premiers jours de leur emploi, étaient si rares, que réservées à quelques services privilégiés, le prix de l'unité en était important.

Actuellement, l'unité de pénicilline revient à quelques francs.

Ce problème n'est qu'une incidence de la question soulevée précédemment, en envisageant le point de vue humain de la transfusion sanguine dans le monde actuel.

Le stock de plasma en puissance, dans les veines d'une population comme celle de notre pays est absolument considérable. Pour ce que plasma vienne se ranger, une fois travaillé, dans la réserve du thérapeute, il suffirait de modifier l'organisation actuelle.

L'abondance de cette matière entraînerait vraisemblablement un prix de revient de plus en plus bas.

En nous excusant de cette comparaison désobligeante pour une substance aussi noble que le tissu sanguin, matière première prestigieuse, propriété de l'homme offerte à l'homme, il s'agit ni plus ni moins que d'une affaire à placer sur le plan industriel, comme une marchandise précieuse, nécessaire, mais fort répandue.

Ces problèmes confiés à des mains expertes en matière de finances, de rendement, et de

productivité, feraient de l'exploitation semi-industrielle, voire artisanale, actuellement en cours dans le réseau français (à laquelle il faut rendre hommage, au passage, en raison des résultats excellents obtenus, par comparaison des petits moyens mis en œuvre), ces experts ayant à leur disposition des moyens puissants feraient pour les produits sanguins, et le plasma en particulier, ce qui fut réalisé pour la Pénicilline que nous envisagions il y a un instant.

INTÉRÊT ET INDICATION DE LA PLASMATHÉRAPIE.

Il faut reconnaître au plasma humain stabilisé utilisé en thérapeutique une activité essentielle au cours de deux manifestations pathologiques de première importance : l'*hypovolémie aiguë* et les *troubles graves de l'hémostase*.

Nous présentons un cadre large des indications de la plasmathérapie précisément dans ces deux domaines, bien moins pour en fixer les limites que pour en souligner les possibilités et les avantages, et essayer de définir du même coup les indications et la place à réserver aux produits de substitution.

LE PLASMA HUMAIN STABILISÉ (PHS) ET SON RÔLE SUR LA VOLÉMIE.

Nous connaissons les impératifs d'une volémie physiologiquement normale. L'une des conditions essentielles de l'équilibre hémodynamique est réalisée par un volume sanguin suffisant en rapport avec la taille et le poids du sujet.

À l'état normal, le chiffre fixe de cette volémie est le résultat d'un équilibre entre les composants du sang qui fait intervenir les mouvements de l'eau, des liquides circulants et des liquides interstitiels. Nous avons déjà signalé le rôle de la pression osmotique dans le maintien de la volémie.

Rappelons également la part qui doit revenir au myocarde lui-même réglant le débit cardiaque et la part qui doit revenir à toutes les sections de l'arbre vasculaire : les territoires artériels, capillaires et veineux.

Les facteurs volémiques, vasculaires et circulatoires exprimés par les chiffres de la masse sanguine, de la tension artérielle, du débit cardiaque, sont normalement adaptés pour réaliser un rendement fonctionnel optimum, et assurer un état d'équilibre correspondant aux besoins de l'organisme pour maintenir la constance du milieu intérieur (CAZAL).

Nous connaissons l'évolution des troubles physiologiques pendant l'installation du choc. Nous savons, et BIERME le rappelle à juste titre (31), les désordres occasionnés par une brusque diminution de la masse sanguine (hypovolémie aiguë), et la place de la perte plasmatique dans la genèse des différents états de choc (hypovolémie plasmorragique de P. CAZAL) :

Pour maintenir son homéostasie, l'organisme va réagir, devant une réduction de la masse sanguine, par une *adaptation de son système vasculaire*. Une vasoconstriction périphérique va permettre, pour un certain temps tout au moins, d'adapter le contenant au contenu. Nous savons combien cette réaction est fragile.

Une deuxième parade est le phénomène *d'ajustement vaso-moteur* du système circulatoire qui consiste à exclure certains territoires viscéraux : le foie et le rein en particulier. Cette deuxième réaction de défense prend facilement l'allure d'un réflexe immédiat, son intensité peut être très grande.

Enfin un troisième phénomène va pouvoir intervenir, c'est celui de la *compensation*. Il consiste en un mouvement de l'eau des espaces interstitiels vers la masse circulante. Mais cet appel d'eau est lent à se réaliser (12 à 16 heures).

Ces arguments que l'organisme met en jeu pour assurer sa défense ne sont que des palliatifs qui n'empêcheront le choc de s'installer que pendant un temps très court, ou en face d'une agression de faible importance. En l'absence d'un traitement logique, l'hypovolémie reconnue au départ mènera l'organisme, par étapes successives, à une phase d'irréversibilité. L'élément essentiel du traitement consiste en la restauration de la volémie. La diminution de la masse circulante, si elle n'est pas toujours le motif du choc, en est le plus souvent un élément. Il est intéressant de rapporter les chiffres reconnus par certains auteurs qui établissent une correspondance entre les degrés du choc et l'intensité des pertes liquidiennes :

- hypovolémie inférieure à 15 p. 100 : pas de choc ;
- hypovolémie supérieure à 20 p. 100 : apparition de troubles métaboliques
- hypovolémie atteignant 30 à 40 p. 100 (soit environ en moyenne deux litres chez l'homme) : choc sévère.
- hypovolémie supérieure à 50 à 60 p. 100 : choc mortel.

Les accidents générateurs de choc hypovolémique peuvent être entraînés :

- soit par une chute du volume du sang circulant, reconnaissant alors plusieurs mécanismes :
 - spoliation hémorragique,
 - dérivation et stockage dans le système porte,
 - augmentation de volume du contenant (vasodilatation généralisée) et déséquilibre entre un volume sanguin à peu près intact et un lit vasculaire devenu trop large.

- soit par une diminution de l'un des composants sanguins et en particulier une réduction du volume plasmatique :

Hypovolémie plasmorragique.

La base physio-pathologique qui semble incontestée à cette hypovolémie plasmorragique est « l'atteinte du système capillaire dont la lésion est fondamentale dans le déséquilibre circulatoire du choc ».

Les lésions reconnaissent à leur origine un certain nombre de facteurs :

- facteurs humoraux* : substances vasodilatatrices des capillaires : histamine, métabolites, diminution de l'apport d'O₂, stase, acidose, hypoprotidémie.
- facteurs hormonaux* : par réduction de la sécrétion post-hypophysaire, et cortico surrénale ;

facteurs nerveux : par excitation prolongée du sympathique ;

facteurs plus complexes : par excitation mécanique des tissus par traumatisme même léger (LANDIS) ;

facteurs couplés : hypothèse neuro-endocrinienne (CREYSEL, et SMIRE), excitations nerveuses à point de départ focal avec retentissement sur l'ensemble du système neuro-végétatif et endocrinien.

De quelque origine que soit le déterminisme et le mécanisme de cette agression nous reconnaissons avec CAZAL et BIERME, différents états de choc qui seront un cadre et un guide pour les indications de la plasmathérapie, et puisque c'est là notre objet, pour les solutés de substitution.

Nous reconnaitrons donc :

A) *des chocs plasmorragiques* : où l'élément essentiel de l'hypovolémie est la perte de plasma, brûlures,

choc des strictions viscérales,

choc de la levée du garrot,

syndrome de BYWATERS (choc des ensevelis).

B) *des chocs complexes* : où le facteur pathologique dominant reste l'hypovolémie « aiguë, associée à d'autres facteurs (hémorragies, troubles hydro-électrolytiques)

choc traumatique,

choc opératoire,

choc anesthésique,

choc obstétrical,

choc de certaines affections aiguës,

médicales ou chirurgicales (agressions toxi-infectieuses, syndromes malins des maladies infectieuses, syndromes cholériformes, toxicoses du nourrisson).

PLASMATHÉRAPIE.

Le PHS utilisé comme agent thérapeutique n'a pas la prétention de renverser, à lui seul, la situation dans les états que nous venons de préciser, mais il intervient favorablement : *par son effet hémodynamique* : il assure un « remplissage vasculaire ». Soulignons au passage le caractère d'urgence exigé pour la mise en œuvre de la thérapeutique, qui entraîne un rétablissement de la tension artérielle, des débits cardiaque et rénal, (intérêt de la mesure des masses sanguine et plasmatique); *par ses différentes propriétés physico-chimiques* : richesse en protéines, viscosité, rôle de la pression oncotique qui permet au plasma de demeurer en circulation, et de ne pas diffuser à travers l'endothélium.

Dans ces indications, et poursuivant le but proposé, les produits de substitution du PHS peuvent rendre les services que nous attendons d'eux, et justifier, mais dans ces cas seulement, l'appellation que nous proposons de *solutés de remplissage*. Les solutés présentent en effet les propriétés physico-chimiques nécessaires et suffisantes pour jouer un rôle équivalent à celui du plasma humain stabilisé.

LE PLASMA HUMAIN STABILISÉ ET SON RÔLE DANS L'HÉMOSTASE.

Le rôle du PHS sur l'hémostase est en relation étroite avec sa propre richesse en facteurs plasmatiques de coagulation.

Nous avons envisagé une revue rapide de ces facteurs et signalé leur état de conservation tout à fait satisfaisant, au sein du PHS (66).

Indications des transfusions de PHS au cours des syndromes hémorragiques :

C'est encore aux travaux de BIERME (31) que nous ferons appel pour rapporter brièvement le rôle du PHS dans les syndromes hémorragiques.

BIERME reconnaît deux grandes catégories :

A. — *Les syndromes hémorragiques par trouble de la coagulation* caractérisés par l'absence ou la diminution importante d'un ou de plusieurs facteurs plasmatiques de la coagulation. Tels sont :

1) Les Hypoprothrombinémies.

On peut distinguer les *hypoprothrombinémies vraies*, congénitales ou acquises, qu'elles soient spontanément acquises ou provoquées par un traitement anticoagulant. C'est un syndrome hémorragique dans lequel le saignement peut avoir des causes provocantes minimes ; des hémorragies spontanées peuvent apparaître.

Le déficit en prothrombine est liée à la *carence en vitamine K* (apport ou absorption insuffisante action de médicament anti-vitamine K tel que dicoumarol) et au *défaut de synthèse* de la prothrombine (atteinte hépatique, destruction au niveau du poumon, troubles constitutionnels).

Dans ces cas, le PHS est le médicament de choix par son apport massif, immédiat d'une prothrombine doublement utilisable pour l'hémostase. C'est le médicament de l'urgence hémorragique à associer à la vitamine K (seule la vitamine K₁ serait efficace), en sachant bien que la vitamine K n'agit efficacement sur la prothrombinémie qu'après un temps de latence de 24 à 48 heures.

On peut distinguer à côté les *hypoprothrombinémies fausses* représentées par les déficits en accélérateurs de la coagulation.

Déficits congénitaux en proaccélérine, en proconvertine, ce qui est rare, déficit par intoxication au cours de traitement anticoagulant (Tromexane surtout).

— La thérapeutique par la vitamine K est sans effet, seule la plasmathérapie permet de traiter efficacement ces syndromes, mais il faut, là encore, agir précocement et massivement.

2) L'hémophilie.

Chez le malade hémophile la coagulation est retardée, et un traumatisme, parfois tout à fait minime, peut causer des hémorragies graves, à différents niveaux.

Actuellement, on admet que ce retard est dû à l'absence ou à l'abaissement du titre, de l'un des facteurs antihémophiliques (facteur A et facteur B), entraînant une activation défectueuse et une consommation insuffisante de la prothrombine (prothrombine résiduelle = 90 p. 100 et davantage).

Le seul traitement logique consiste à apporter le principe anti-hémophilique manquant par administration de plasma dit anti-hémophilique.

3) Les fibrinopénies.

Il faut distinguer plusieurs catégories :

— *Afibrinogénémies congénitales ou grandes fibrinopénies constitutionnelles* (éventualité rare : 12 cas environ dans la littérature).

— *Fibrinopénies acquises aiguës* : c'est un syndrome rare, dans lequel une atteinte hépatique grave suraiguë (atrophie jaune aiguë, ictère grave) ne permet plus la synthèse du fibrinogène. Dans ces deux catégories, il s'agit d'un déficit pur et simple en fibrinogène par défaut de synthèse. La plasmathérapie doit permettre un fonctionnement normal de l'hémostase. Si on admet que les syndromes hémorragiques par déficit s'installent pour un titre en fibrinogène inférieur à 0,50 g par litre, il convient par un apport de franchir ce cap. Pour BIGGS et MC FARLANE, il suffit d'atteindre un titre de 0,60 g par litre.

La correction ainsi obtenue persiste plusieurs jours, environ neuf à 17 jours, (BRECKOFF, PINNIGER et PRUNTY, CROIZAT et FAVRE-GILLY); il faut donc répéter l'administration de plasma pour maintenir le sujet au-dessus du seuil hémorragique, aussi longtemps qu'il sera nécessaire pour éviter les hémorragies.

— *Afibrinémies et fibrinolyse* : ces éventualités forment une troisième catégorie que l'on rencontre au cours de certains états de choc : hémorragique, traumatique, anesthésique, chirurgical (chirurgie du poulmon et de l'utérus en particulier), au cours de certains états graves : brûlés, affections prostatiques.

Le fibrinogène s'abaisse progressivement et, il faut évoquer deux processus probablement associés pour expliquer le mécanisme : *défibrination* par coagulation intravasculaire avec consommation de tout le fibrinogène disponible au fur et à mesure de la coagulation et *fibrinogénolyse aiguë* par libération de lysoquinase au niveau des tissus traumatisés qui entraînerait la formation de plasmine active détruisant le fibrinogène circulant. Une réaction en chaîne risque de s'installer qui aboutit rapidement au syndrome gravissime bien connu, pouvant entraîner un déficit en d'autres facteurs, ajoutant ainsi à la complexité du syndrome.

Le fibrinogène pur ne suffit plus à corriger un tel état, il faudra faire appel au *sang total* pour compenser la déperdition la plus souvent importante en éléments figurés, et au *plasma* pour rétablir l'équilibre volémique et pour procurer le « facteur anti-plasmine ».

Ce dernier argument prend toute sa valeur, quand on sait que les fractions de fibrinogène contiennent encore du plasmogène à titre d'impureté, alors qu'elles sont dépourvues d'antiplasmine, et bien entendu des autres facteurs de la coagulation (J.-P. SOULIER ; BIGGS et MC FARLANE, BIERME).

B. — Les syndromes hémorragiques autres.

Dans les cas où l'appauvrissement en facteurs de coagulation est dû à leur consommation au cours de l'hémostase correctrice, dans ces affections la plasmathérapie est d'un intérêt certain mais généralement ne suffit pas à elle seule au traitement.

Il apparaît à l'évidence que, dans le traitement des affections et des syndromes que nous venons de voir, le plasma humain stabilisé joue un rôle considérable.

Dans certains cas, nous avons vu qu'il était à lui seul, l'argument thérapeutique.

Dans ce domaine, nous assistons au déficit total des solutés de substitution. En aucun cas,

ces solutés ne pourront apporter l'élément thérapeutique faisant défaut, c'est-à-dire les *facteurs de coagulation plasmatiques*.

En outre, il faut insister à cette place, sur l'inconvénient signalé pour certains solutés de remplacement qui entraveraient les phénomènes normaux de la coagulation, par blocage de certains systèmes, par inhibition de certains facteurs, par phénomène de concurrence ou par tout autre mécanisme, pour le moment encore mal connu.

Mais dans certains cas graves, il n'est pas interdit, dans l'attente d'une décision avant la mise en œuvre soit du plasma lui-même, soit de certaines fractions, fibrinogène par exemple, soit du sang total, de faire appel au produit de remplacement, et de compter sur leur rôle de remplissage que, pour le moment, ils sont seulement capables de jouer.

Mais ce rôle est capital car, médicament de l'urgence, le soluté de remplissage entrant immédiatement en action, à la moindre alerte, pourra empêcher l'effondrement de la volémie, juguler l'hémorragie généralisée de choc, et par là même, s'opposer à l'installation de ces réactions en chaîne dont l'aboutissement est l'un des syndromes hémorragiques gravissimes, si facilement irréversibles que nous avons envisagé.

SUBSTITUTION DU PLASMA HUMAIN

POURQUOI FAUT-IL DISPOSER DE PRODUITS OU DE SOLUTÉS CAPABLES DE REMPLACER LE PLASMA HUMAIN ?

Il est admis d'une façon générale que la thérapeutique du choc hémorragique, entraîne immédiatement la *Transfusion Sanguine*. Il est admis, à peu près par tous, que la *Transfusion Plasmatique* peut permettre d'attendre, dans certains cas, pendant quelques instants, voire quelques heures, la Transfusion Sanguine différée pour des questions matérielles d'approvisionnement en Sang, par exemple. Il est admis, par un grand nombre que, la prévention et le traitement du choc, choc pris dans son sens large, sans discriminations fines, peuvent ou doivent être assurés par les produits sanguins.

Le sang total, et sa fraction le plasma n'ont, pour le moment aucun équivalent.

Une inquiétude apparaît dès lors : pourrions-nous disposer, en toutes circonstances, de quantités de produits sanguins nécessaires à nos besoins ? D'autre part, ce doute étant créé, les arguments viennent en masse réclamer l'étude et la solution de ces problèmes.

En dépit du travail considérable effectué par les organismes de la Transfusion Sanguine sur les plans nationaux, comme internationaux, il n'est pas toujours possible d'assurer sur le champ, en quelque lieu que ce soit, le flacon de sang au malade qui le réclame.

Il peut s'écouler un temps précieux avant que n'ait été déterminée la catégorie sanguine, ou les épreuves de compatibilité. La conservation du sang est limitée.

Son substitut immédiat, son homologue, presque son équivalent le *plasma humain* ne présente pas que des avantages :

S'il se conserve, dans de bonnes conditions, sans précaution particulière, pendant un temps relativement long (cinq à 10 ans), le plasma pose tout de même des problèmes de *stockage*, de *stérilité* (vecteur du virus ictérique : mais nous avons envisagé ce point de vue), d'*approvisionnement*, de *prix de revient*, de *fabrication* longue et minutieuse.

D'autre part, certains équipements, du point de vue transfusion sanguine, sont imparfaits, incomplets, voire même inexistants. En outre, même les pays les mieux équipés peuvent connaître et doivent prévoir une défaillance temporaire de leurs équipements.

Soit en temps normal dans des régions éloignées des centres de transfusion, et dépourvues d'un stock de plasma, et dans ces cas le succédané « d'attente » peut constituer une thérapeutique salvatrice non négligeable.

Soit en période troublée, cataclysme ou conflit armé, où il faudra assurer, dans des conditions précaires, le traitement d'urgence de nombreux choqués. Dans ces conjectures, les moyens transfusionnels « homologues » (sang humain complet, plasma ou dérivés) seront largement débordés et dépassés, et l'on peut augurer que l'on fera appel aux succédanés économiques, de fabrication facile, de stockage aisé.

Nous rapportons là l'opinion combien autorisée du Médecin-Général JULLIARD, Médecin-chef de l'établissement central de transfusion et de réanimation de l'armée.

L'intérêt de posséder actuellement un succédané de sécurité ne se discute pas.

NORMES ET QUALITÉS A EXIGER D'UN SUBSTITUT DU PLASMA

La nécessité d'un produit de substitution ne se discutant pas, il reste à définir les qualités à donner aux succédanés, les normes à exiger.

Les substances, les solutés ayant la prétention de remplacer parfaitement le sang et ses produits de dérivation ou de fractionnement, devraient posséder toutes les qualités attribuées aux produits sanguins eux-mêmes, on devrait pouvoir parler d'*équivalents*. Dans l'état actuel de nos connaissances et de nos possibilités, c'est là chose impossible pour le moment. Aucune préparation n'est capable de jouer le rôle de transporteur d'oxygène reconnu au sang total. Aucun soluté n'est susceptible d'apporter les éléments favorables, voire même indispensable à une coagulation perturbée, ni les réserves d'anticorps ou d'enzymes comme peuvent le faire les produits sanguins dans certains cas.

Peu de produits de fabrication artificielle auront le pouvoir d'assurer les fonctions nutritives suffisantes, et en même temps de tenir le rôle dévolu aux protéines plasmatiques naturelles que nous avons étudié dans le plasma physiologique.

Mais peut-être y aurait-il la possibilité en scindant le problème de le résoudre ; en ne cherchant pas à régler d'un coup la question du remplacement.

Expliquons-nous.

Abandonnons, pour le moment la question transport d'O₂, la question anticorps, la question enzymatique.

La qualité essentiellement réclamée est d'exercer une action de remplissage du système vasculaire. La connaissance de la physiopathologie du choc (que nous ne devons pas envisager ici) entraîne entre autres traitements le maintien, le rétablissement de la masse sanguine circulante, rôle du plasma et en particulier des protéines plasmatiques.

Remarquons au passage, que cette action n'est pas spécifique des protéines plasmiques humaines, mais qu'elle peut fort bien être apportée par des substances, par des préparations présentant une structure physico-chimique et une allure colloïdale voisine des protéines humaines.

Nous avons retrouvé chez quelques auteurs anglo-saxons notamment, et en France dans le travail de P. H. BONNEL, une préoccupation qui est la nôtre depuis longtemps ; c'est une question de vocabulaire, mais qui peut avoir une incidence d'importance sur l'emploi et la destination des différentes formes de succédanés proposées.

L'idée étant, au départ de la recherche, quasi élective d'une action volémique, nous approuvons les auteurs qui cherchent à abandonner les termes de succédanés du plasma ou substituts du plasma, « plasma substitué » pour ceux de « plasma expanders » ou de « blood volume replenisher ».

Les auteurs canadiens WEIL (P.) et BALDRY (R.) proposent l'expression pour les succédanés, de « augmentateurs du plasma ». Les appellations anglo-saxonnes sont difficiles à traduire et à interpréter dans notre langue.

L'expression canadienne ne semble pas, quant à nous, représenter la qualité essentielle exigée des produits dont nous envisageons l'étude.

Il nous semble assez soutenable de proposer la désignation des substituts du plasma par l'expression :

SOLUTÉS DE REMPLISSAGE (SR).

Nous montrons, à l'évidence, le rôle que nous attendons de ces solutés.

D'autre part, nous définissons par là-même un premier cadre, celui qui va renfermer les produits et les préparations destinés à agir sur la masse sanguine, et nous faisons intervenir par là même une restriction. Pour être complet, il faut mentionner une autre possibilité sur laquelle nous reviendrons, qui ne vise pas à assurer le remplissage vasculaire, mais à diminuer, à empêcher la fuite extra-vasculaire. C'est une méthode indirecte. On a reconnu ce rôle au facteur vitaminique P.

Un deuxième cadre va se définir automatiquement, groupant des produits et des préparations, qui, abandonnant le domaine d'action sur la masse circulante, va se voir confier la tâche de nutrition.

Nous proposons l'expression :

SOLUTÉS DE NUTRITION (SN).

En fin de ce travail, nous consacrerons un paragraphe au classement des préparations pouvant rentrer dans ce cadre.

Vu sous cet aspect, en essayant de scinder les rôles, et les destinations, le problème du remplacement des produits sanguins, et en particulier du plasma humain est plus facile à aborder.

Peut-être devons-nous envisager, non pas un produit susceptible de remplacer le plasma humain (produit pour produit) mais une gamme de solutés à orientation différente, à possibilités différentes, mais qui en fin de compte, associés ou administrés en raison des besoins, nous permettra, en jouant différemment, d'établir un traitement substitutif assez superposable à l'administration de plasma humain.

Les normes et les qualités qui semblent devoir être exigées des solutés de remplissage peuvent être les suivantes :

10. — *Rétablir rapidement et maintenir la masse sanguine.* Nous savons que le pouvoir osmotique d'un soluté de remplissage doit être équivalent à celui du plasma humain. Ce sont les propriétés moléculaires particulières du soluté qui déterminent la pression osmotique nécessaire. Nous donnons page 719 le tableau de JANEWAY et ONCLEY (in H. PERROT (199)) indiquant les dimensions approximatives des protéines plasmatiques et de certains substituts.

TABLEAU X
*Dimensions approximatives des protéines plasmatiques
et de certains substituts (in H. PERROT — (199)) —*

	Poids moléculaire	Dimensions des molécules	
	M	Longueur Å	Diamètre Å
Sérum-albumine (homme)	69 000	150	38
Gamma-globuline (homme)	156 000	235	44
Fibrinogène (homme)	400 000	700	38
Hémoglobuline (homme)	68 000	36	64
Globine (homme)	34 000	118	28
Sérum albumine (homme)	69 000	150	38
Gélatine :			
non hydrolysée	46 000	230	
type P 20		260	17
type P 180		140	
Isinglass (hydrolysé)	29 000	240	16
Périston	37 000	290	16
Polypeptide de l'acide glutamique	15 000	260	11
Glucose	180	9,5	6,5
Ion chlore	35,5	3,6	3,6
Ion sodium	23	1,9	1,9

La taille des molécules du soluté de remplissage doit être comprise dans les limites convenables de grosseur, assurant un stage suffisamment long dans le torrent circulatoire pour être efficace.

Toutes les protéines plasmatiques ont des dimensions moléculaires minimum d'environ 35 à 50 Å. La longueur des différentes molécules varie d'une façon considérable de 150 à 700 Å.

«... A titre comparatif un globule rouge peut être considéré comme un disque ayant un diamètre moyen de 76 000 à 86 000 Å, une épaisseur de 20 à 26 000 Å, ce globule contenant 300 millions de molécules d'hémoglobine.

La pression osmotique ou pression oncotique est déterminée par les petites molécules protéiques (albumine). Elle est de l'ordre de 25 cm d'eau, exprimée en milliosmoles, 300 milliosmoles. Les longues molécules (fibrinogène) déterminent, au contraire, la viscosité du plasma.

Les molécules dont le diamètre est supérieur à 30 Å ne sont pas excrétées par l'urine dans les conditions normales, et restent dans les vaisseaux, exception faite pour l'hémoglobine, qui, malgré un poids moléculaire de 68 000 et un diamètre de 64 Å est rapidement excrétée. Cette excrétion rapide dans le cas de l'hémoglobine s'explique par la facilité avec laquelle la molécule d'hémoglobine est scindée en deux molécules plus petites.

Les molécules dont le diamètre est inférieur à 20 Å ne restent pas dans la circulation et sont éliminées d'autant plus vite que leur diamètre est plus petit. Par ailleurs, l'élimination est d'autant plus rapide que la longueur des molécules est plus petite.

Les molécules très allongées du type du fibrinogène accroissent considérablement la viscosité des solutions, amènent la pseudo-agglutination des globules rouges, et sont vraisemblablement responsables de l'accélération de la vitesse de sédimentation. Il est donc nécessaire de scinder ces molécules en éléments plus petits.

Tout le problème en matière de substituts, consiste à savoir si on peut, en contrôlant soigneusement le processus de dégradation, obtenir des produits comparables, et tels que la taille des particules obtenues soit suffisamment petite pour que la viscosité diminue, que la pression osmotique augmente, sans toutefois que le produit passe rapidement hors de la circulation (*voir tableau X*)... » (PERROT)

2°. — La grosseur des molécules ayant permis aux solutés de remplissage de jouer son rôle pendant le temps nécessaire au déchocage, ou à la prévention du choc, les molécules étrangères introduites dans la circulation doivent s'éliminer complètement par excrétion ou par métabolisation, donc : *élimination rapide, élimination complète*, pas de stockage.

3°. — Le soluté ne doit être la cause d'aucun trouble général, d'aucune intolérance, pour les divers appareils, ne présenter aucune toxicité.

- = incapable de provoquer des lésions organiques (hépato-rénales surtout) ;
- = absence de pouvoir pyrogénétique ;
- = absence de pouvoir antigénique ;
- = incapable d'apporter des modifications sur les éléments du sang et sur la crase sanguine ;
- = absence de pouvoir anaphylactique.

4°. — Il ne devra entraîner aucune modification dans le sang du receveur propre à gêner *in vitro* l'exécution des examens biologiques, et notamment les épreuves visant à déterminer le groupe sanguin.

5°. — Le soluté doit apporter toutes les garanties nécessaires de stérilité. Les éléments entrant dans sa composition doivent, de ce fait, pouvoir supporter une stérilisation efficace quelle qu'elle soit.

6°. — Le soluté restera stable dans sa composition, fluide dans sa présentation pendant un temps forcément très long en raison des stockage éventuel.

Il pourra supporter des manipulations de transport, de variations thermiques et climatiques sans entraîner de modifications notables.

7°. — Le prix de revient doit être peu élevé.

8°. — La matière première doit dépendre d'une source aisée, abondante, nationale.

Les procédés de fabrication devraient être de préférence simples, et assurer un rendement au chiffre élevé.

Les exigences sont nombreuses. En fait, aucun soluté de remplissage actuellement connu ne peut présenter toutes ces garanties et satisfaire à toutes ces conditions.

Le soluté de remplissage idéal n'existe pas encore.

Faut-il pour cela, négliger tous les produits qui nous sont proposés? ne pas chercher à les connaître? à les étudier? à favoriser leur évolution et leur amélioration?

LES SOLUTÉS CONNUS ET UTILISÉS COMME SUBSTITUTS DU PLASMA HUMAIN

Classification.

I) Solutés dits « physiologiques ».

- solutés d'électrolytes,
- solutés glucidiques.

II) Sérums et plasmas animaux.

- produits non modifiés,
- produits déspecifiés.

III) Produits de fractionnement du plasma animal.

- fraction albumine,
- fraction globulinique.

IV) Produits de fractionnement du plasma humain.

1. — Albumine, Plasmatique Humaine (APH),
2. — Plasma Humain, Desséché, Concentré, Stabilisé (PHS).
3. — Globine modifiée.

4. — Aminokrovine.
5. — Stable Plasma Protein Solution (SPPS).
6. — Pasteurisierte Plasma Protein-Lösung (PPL).

V) Substituts à base de colloïdes naturels.

1. — Gomme acacia.
2. — Pectine.
3. — Méthyl-cellulose.
4. — Okra.
5. — Glyco-algine.
6. — Gélatines :
 - a) Gélatines animales.
 - b) Gélatine de poisson ou Isinglass.
 - c) Gélatines modifiées
 - Oxypolygélatine (POG).
 - Gélatine fluide modifiée (GFM).
 - Plasmagel.

VI) Substituts à base de colloïdes synthétiques.

1. — Glycérol polysuccinate de sodium.
2. — Alcool polyvinylique polyglucose.
3. — Polypeptide de l'acide glutamique.
4. — Polyvinylpyrrolidone (PVP).
5. — Dextran.
6. — Polyglukine.
7. — Syncol.

VII) Substituts non colloïdaux.

1. — Subsido ou Subsidal.
2. — Soluté d'adrénochrome (Adrenoxyl).
3. — Solutés glucosés de polyélectrolytes, novocaïnés et atropinés.
4. — Solutés d'hydrolysats de protéines.
Solutés d'acides aminés.

En guise d'historique.

Nous avons signalé quelques noms célèbres (p.) des précurseurs de la transfusion sanguine qui, au cours de la période que l'on qualifia de « merveilleuse », s'essayèrent « à faire la communication » entre l'homme et quelque animal, veau ou génisse, donneur de sang.

A partir de la découverte de la circulation sanguine, au début du XVII^e siècle, à force d'audace de « folies »..., de ténacité, d'échecs et de résultats heureux, cette méthode, inutile et dangereuse pour les uns, révolutionnaire et bienfaisante pour les autres, était en train de constituer les titres de noblesse de la grande œuvre de la transfusion sanguine.

Après la période merveilleuse, la période héroïque ; après la période d'abandon, une période de rénovation pour retomber dans une nouvelle période de déclin.

C'est ce qui allait se produire vers 1815-1820. A ce moment en effet, l'utilisation était devenue courante d'injecter du sérum dit « physiologique ».

La découverte de la seringue (1829), qui avait donné un nouvel essor à la transfusion sanguine avait favorisé le développement de simples injections intra-veineuses. C'est ainsi que l'on injectait « de l'extrait aqueux d'opium contre le tétanos.. l'eau tiède contre la fièvre typhoïde... » Sans grand résultat d'ailleurs. Seules les solutions salines se montraient efficaces ; et après de multiples recherches (LATTA, COLSON et HERARD, DUJARDIN-BEAUMETZ), la formule du sérum physiologique actuel était donnée par HAYEM en 1878. Chacun estimait avoir trouvé l'intervention idéale, procédé inoffensif sans réactions consécutives, et de beaucoup préférable à la transfusion sanguine : plus de coagulation, ni d'agglutination, plus de désintégration possible des hématies ou de la fibrine, plus de craintes d'embolie, enfin, facilité ». (in JEANNENEY et RINGENBACH).

Dès 1879, la fuite du sang par hémorragie et les troubles qui en résultaient, avaient amené JOLYET et LAFFONT à pratiquer des injections de solutions salines isotoniques, en vue d'une thérapeutique substitutive avec des résultats favorables, mais de durées limitées.

HAYEM, en 1889 montre que, chez l'animal saigné à blanc, les solutions salines, par leur manque de viscosité, fuyaient à travers les parois vasculaires et ne pouvaient pas assurer le maintien de la pression artérielle qui ne cessait de s'effondrer jusqu'à la mort de l'animal.

Par contre, la transfusion de sang permettait la survie de l'animal. Pendant la première guerre mondiale, ces points de vue purent se voir confirmer avec les indications de la transfusion sanguine qui faisait ses premiers pas.

C'est beaucoup plus tard, en 1916, que BAYLISS espéra résoudre le problème de la carence des solutions salines en ajoutant de la gomme acacia aux solutions alors connues. Nous verrons pourquoi ces essais durent être abandonnés.

RICIET vers 1918 reprit ses travaux ; mais ce n'est que par la suite que des solutions plus satisfaisantes allaient voir le jour, comme nous allons l'envisager systématiquement maintenant.

Un essai pour établir l'historique et montrer l'évolution en matière de soluté de remplissage nous paraissait souhaitable.

Il ne nous a pas été possible d'utiliser l'ordre chronologique dans cette étude.

Pendant de nombreuses années, en effet, bien que la notion de masse sanguine à restaurer ou à maintenir dans les limites normales, soit connue des tout premiers auteurs, les travaux ne progressaient guère.

Plus tard, au moment de la première guerre mondiale, et surtout à la suite du conflit déclenché en 1939, les nécessités impérieuses du temps de guerre allaient entraîner une série de travaux, et l'apparition de plusieurs produits, à peu près dans les mêmes temps dans les différents pays. Ces produits nouveaux doivent retenir notre intérêt maintenant.

Tout de suite, par le fait même qui déclencha leur apparition nous comprenons quelques-uns des éléments qui conditionnent l'existence des produits de substitution (solutés de remplissage), l'urgence, les grandes masses de solutés nécessaires, les problèmes de stockage, la facilité de fabrication, le prix de revient, l'abondance de la matière première.

Solutés dits physiologiques.

Nous signalons ici ces solutés isotoniques de composition ionique analogue à celle du plasma, d'avantage pour le rôle qu'ils ont joué dans l'évolution de la transfusion sanguine et des thérapeutiques de réanimation que par leurs qualités propres.

Ce ne sont pas des solutés de remplissage, ils ne peuvent pas nous intéresser.

Solutés électrolytiques ou solutés glucidiques seront éliminés parce que le trop faible poids moléculaire des éléments en solution ne permet pas à ces éléments de rester en circulation ; l'élimination est quasi instantanée, la barrière du filtre rénal trop facilement franchie.

Il s'ensuit qu'aucun effet thérapeutique durable ne peut leur être reconnu, aucune action, sur la volémie, aucun rôle de remplissage.

Mise à part l'indication bien particulière de certains d'entre eux (solutés glucidiques utilisés sous forme concentrée, 10 à 30 p. 100 par exemple — LABORIT) au cours du déchocage, ne prétendant d'ailleurs à aucune action de substitution de sang ou de plasma, les solutés ou sérums électrolytiques ou glucidiques dits quelquefois physiologiques ne peuvent prétendre qu'à servir occasionnellement pour des temps courts et pour des quantités injectées réduites au cours des 24 heures, ces sérums ne peuvent que servir de *véhicules*, de *support* à l'administration de certaines drogues.

Un soluté physiologique quel qu'il soit ne pourra, en aucun cas, jouer le rôle de l'un des plus mauvais produits que nous allons envisager dans ce rapport, à *fortiori* jouer le rôle du plasma.

Le geste habituel, sage, nécessaire, dès l'arrivée de l'équipe de réanimation auprès d'un sujet, est de « brancher-un-sérum ». Il faut voir dans ce geste, tout simplement le fait d'avoir une veine disponible.

Le goutte de ce sérum est une sécurité, une assurance ; la mise en place de l'aiguille dans la veine nous permettra à tous moments d'intervenir pour toutes thérapeutiques nécessaires.

Un soluté physiologique ne pourra permettre d'attendre que les minutes nécessaires à la réflexion pour le choix d'un autre produit s'il en était besoin, que les quelques instants nécessaires à préparer le soluté de remplissage, le flacon de sang ou de plasma, si nous n'avons pas sous la main ces produits, ou en cas de désastre comme le fait remarquer RAVDIN (Sauver des vies humaines en permettant de ménager les approvisionnements existant en plasma et en solutés efficaces).

Ces notions, même rappelées brièvement, peuvent apparaître comme superflues et déplacées, injure au bon sens. Le dépouillement de l'enquête SIMON prouve qu'il n'en est rien et que cette précision devait être donnée.

Sérums et plasma animaux.

C'est tout naturellement à l'animal que l'on s'est d'abord adressé pour obtenir plasmas et sérums, pensant utiliser directement en thérapeutique humaine, ces différents produits animaux.

SÉRUMS ET PLASMAS ANIMAUX NON MODIFIÉS.

Les recherches modernes reprenaient une longue suite de travaux des siècles passés au cours desquels l'homme chercha à s'affranchir de la maladie et à éloigner le moment de mourir par l'administration du sang en « communication » (Dom ROBERT des GABETS — 1650).

Avec les succès que l'on connaît Jean SCULTET (1635), Francesco FOLLI (1654), J. D. MAJOR (1667), R. LOEVER (1665), DENYS et EMMERETS (1667), et bien d'autres utilisent du sang d'agneau, de mouton, de génisse.

En dépit de cet enseignement héroïque malgré le pouvoir toxique bien connu

des sérums et plasmas hétérologues, différents auteurs ont expérimenté l'utilisation chez l'homme par la voie veineuse de sérums et de plasmas animaux non modifiés.

A peu près dans le même temps où apparaissaient les travaux sur les solutés gélatinés vers 1918, (RICHTER), BRODIN et ST-GIRONS à la suite de quelques essais sur le chien, injectèrent à l'homme du plasma de cheval.

Ils purent faire passer dans la circulation jusqu'à 500 cm³ de ce plasma sans signaler d'incidents particuliers.

En 1940 ces essais sont repris par WAGENSTEEN et coll. avec du sérum de bœuf non modifié. Sur les sujets ayant reçu ce produit, 60 p. 100 présentèrent des réactions d'intolérance plus ou moins importantes avec manifestation anaphylactiques ou hépato-rénales même avec des quantités perfusées inférieures à 500 cm³.

Les produits animaux, plasmas et sérums sont d'une part porteurs de *substances anticorpsales* susceptibles suivant les conditions dans lesquelles elles se trouvent d'entraîner des phénomènes de dispersion, de lyse, de floculation avec agglutination secondaire; d'autre part ces produits peuvent devenir *antigéniques* par leur nature protéinique, ce pouvoir étant lié à la grosseur de la molécule.

De telles substances ne peuvent en aucun cas être utilisées comme matières de remplacement chez l'homme sans accepter de s'exposer à des échecs graves.

SÉRUMS ET PLASMAS ANIMAUX « DESPÉCIFIÉS ».

Le problème non encore complètement résolu de l'hétéro-plasma-thérapie n'est acceptable qu'à la condition de supprimer, par un traitement convenable, substances anticorpsales et antigéniques présentes dans les produits animaux. Mais ce traitement ne doit pas faire disparaître l'action recherchée, c'est-à-dire qu'il ne doit pas détériorer les propriétés moléculaires des éléments protéiniques dont dépend la pression oncotique, facteur essentiel dans le rôle réservé aux solutés de remplissage.

C'est essentiellement depuis 1940 que l'on s'est attaché à obtenir à partir de plasma animal un succédané dont les qualités puissent justifier son utilisation en clinique comme substitut du plasma humain. Obtenir un produit dépourvu de toxicité, mais doué de propriétés thérapeutiques suffisantes, tel était le résultat visé.

Il exigeait par conséquent une despécification du plasma animal par un procédé assez énergique pour étendre son pouvoir antigénique, mais point trop brutal pour entraîner une dénaturation exagérée qui modifierait de ce fait ses propriétés biologiques, lui ôtant par là même les attributs de son efficacité thérapeutique en tant que produit de remplacement.

Il se dégage des travaux effectués tant en Espagne qu'en Grande-Bretagne

et en France que l'action de la formaldéhyde et de la chaleur, préconisée par RAMON depuis 1915 pour la préparation des anatoxines, s'avère l'une des méthodes la plus adaptée à atteindre ce but. Les techniques dérivées de ce principe permettent d'obtenir des *plasmas déspecifiés* dépourvus d'agglutinines et d'hémolysines vis-à-vis des globules rouges humains, tout en conservant leur pression oncotique voisine de celle du plasma humain.

Les différents plasma déspecifiés dérivés de ce mode de préparation ont été soumis à une étude physico-chimique et à un contrôle expérimental et clinique qui ont permis de faire ressortir leurs principales propriétés et défauts (145). J. KLEPPING et M. TANCHE.

Il semble que le traitement dérivant des travaux de RAMON dont les préoccupations étaient fort éloignées, dans un sens même diamétralement opposées de celles des chercheurs modernes, atténue dans de grandes proportions le pouvoir antigénique propre à chaque espèce. La composition du produit final est bien différente du matériel de départ.

L'analyse électrophorétique montre que les principaux clochers qui individualisent si typiquement les différentes protéines dans le plasma normal, ont totalement disparu pour faire place à un important pic isolé ou à deux sommets rapprochés traduisant la transformation profonde de toute la structure protidique.

Les produits utilisés dans ce domaine sont nombreux : plasma hétérologue déspecifié (PHD), ou plasma bovin déspecifié (PBD) : Isoplasma (Espagne), Hétéroplasma (Portugal), Hémoplasma (France), Anaplasma (Italie), Adaequan (Allemagne), Plasmonal (Japon), B. K. 8 (URSS).

Les procédés physiques chimiques ou combinés pour la fabrication sont aussi nombreux que les produits : action de la chaleur ; dialyse, addition de glucose, dessiccation, puis redissolution ; action de la soude, traitement par ultra sons les rayons UV. Les matériaux de départ sont, soit du plasma ou sérum de cheval, soit du plasma de bœuf.

En 1943, en Angleterre, EDWARDS traite le sérum du bœuf par la méthode suivante :

au sérum filtré sur filtre Seitz on ajoute 0,20 p. 100 de formol, puis après agitation 0,20 p. 100 d'ammoniaque (pour neutraliser l'excès de formol) et enfin 20 à 25 p. 100 de sérum salé à neuf p. 1 000.

Le produit est ensuite réparti en flacons de 400 cm³ et chauffé 30 mn à après 73°C; refroidissement il est prêt à l'emploi.

Un nombre déjà important de sujets a reçu des quantités de ce produit de l'ordre de 500 cm³ (jusqu'à sept litres dans une observation) sans entraîner au dire des auteurs des inconvénients notables. CORDIER et DEMIRLEAU, MERIEUX ont repris ces travaux.

En 1944 en Espagne, MASSONS et coll. traitent du plasma de veau citraté

par le formol (0,35 p. 100) puis par l'ammoniaque (0,1 p. 100). Ils diluent avec un volume convenable de sérum salé isotonique ou d'eau distillée jusqu'à une concentration égale à 3 à 4 p. 100 en protéine puis chauffent à 100°. Enfin répartition et tyndallisation.

En 1946 au Portugal MORAIS et MORERA utilisent une technique voisine de celle de MASSONS et admettent que les réaction post-perfusionnelles sont plus fréquentes et plus graves que celles des auteurs déjà nommés, et que le problème de l'emploi des produits animaux comme substituts du plasma humain « n'a pas encore reçu de solution définitive... ».

Par la suite d'autres chercheurs ont repris ces questions : en Tchécoslovaquie avec MELKA RAPANT et ZAPLETAL, en Égypte avec BARSOUM, au Danemark avec BOERSEN, LARSEN et NIELSEN, en Italie avec DANTONA. Ces travaux ont fait l'objet de nombreux compte-rendus analytiques.

En 1956, en U. R. S. S. avec BOGOMOLOVA, on utilise sous le nom de BK 8 un plasma de bœuf traité par hydrolyse ménagée, formolé à 0,4 p. 100 et chauffé à 100°, qui serait dépourvu d'après les auteurs de propriétés anaphylactogènes (35).

Dans l'étude qu'il consacre aux substituts du plasma (199) H. PERROT rapporte différents points de vue qui mettent en évidence combien cette question est controversée :

« Tandis que les auteurs Tchécoslovaques et Égyptiens considèrent le plasma de veau dénaturé comme un produit satisfaisant et inoffensif, les auteurs Danois se montrent moins enthousiastes, déclarant que leur sérum manifeste encore des propriétés toxiques et antigéniques, alors que sa pression osmotique colloïdale est considérablement réduite, ce qui met en doute sa valeur comme substitut du plasma.

EDWARDS affirme de son côté que l'exposition à 100° du sérum formolé détruit complètement sa pression osmotique, tandis que les auteurs Tchécoslovaques déclarent le processus dénaturant de MASSONS sans action sur cette pression.

Par ailleurs, EDWARDS et MASSONS expliquent de façon différente la destruction des propriétés antigéniques par le formol et la chaleur. Pour MASSONS, l'agent actif est le formol, la chaleur n'intervenant que comme accélérateur. L'emploi de l'ammoniaque ne serait pas indispensable. Pour EDWARDS, l'agent dénaturant est la chaleur, le formol et l'ammoniaque empêchant la coagulation, l'ammoniaque convertissant l'excès de formol en hexamine.

Il semble certain que l'ammoniaque joue un rôle important dans le processus, les sérums contenant un excès de formol pouvant provoquer comme HORSFALL l'a montré, l'apparition d'une sensibilisation progressive pour les dilutions allant jusqu'à 1/500 000.

Le point important de la question est, en fin de compte, la conservation ou non de la pression osmotique des sérums dénaturés; en d'autres termes, il s'agit

de savoir si le produit injecté dans les veines du sujet se comporte bien comme un substitut du plasma et non pas comme un substitut du sérum physiologique ou du sérum glucosé.

La chimie des protéines formolées est infiniment complexe et il convient de citer les conclusions d'un travail d'ANNUS qui a repris les recherches d'EDWARDS et qui déclare :

La désépécification du sérum bovin obtenue par la technique d'EDWARDS n'est pas entièrement due au chauffage, mais à la combinaison du chauffage et de la formolisation.

La spécificité du sérum bovin et son aptitude à produire l'anaphylaxie ne sont pas entièrement détruites par la méthode d'EDWARDS et demeurent un danger potentiel lors de l'emploi comme substitut du plasma humain.

Tout procédé susceptible de détruire réellement la spécificité du sérum bovin réduit la tension osmotique du plasma dénaturé dans des proportions telles que ce dernier devient impropre à être utilisé comme substitut du plasma humain.

Plus récemment (octobre 1951), le professeur K. LANG de l'université de Mayence, considère l'utilisation des protéines formolées comme dangereuses, car elles se comporteraient comme de véritables corps étrangers non dissociables par les enzymes cellulaires.

En 1954, au congrès international de la transfusion sanguine, MASSONS pensait que « 18 tonnes » environ de plasma de veau désépécifié avaient été utilisées sans provoquer pratiquement un seul accident.

Les chercheurs abondent, les produits proposés sont fort divers, le nombre des perfusions effectuées, sur l'homme, devient de jour en jour plus important. Tous les pays sont acharnés à résoudre ce problème, réserve faite cependant, pour les U. S. A. qui semblent s'orienter davantage vers les gélatines modifiées. Est-ce à dire que la cause est dès maintenant gagnée? Nous ne pouvons certainement pas, pour le moment, envisager une conclusion entièrement favorable.

Il convient d'entendre les réserves et mêmes les critiques de certains auteurs.

Ainsi P. CAZAL (1954) estime que le plasma animal désépécifié (PAD) est loin d'être au premier rang des succédanés du plasma humain : 1^o parce que de nombreuses incertitudes concernent la composition chimique exacte du P.A.D. Formol et chaleur provoquent certaines des modifications considérables dans les molécules de ces substances. 2^o L'action clinique du PAD est des plus discutables. La protéinémie est augmentée, mais sans augmentation de l'albuminémie. Or seule la fraction albuminique est intéressante du point de vue pouvoir oncotique, l'augmentation de la protéinémie n'améliorant pas le bilan nutritif. D'autre part le PAD n'a aucune action spécifique dans la coagulation ou dans la défense anti infectieuse. 3^o le PAD est dangereux. Il fait baisser le taux de prothrombine (GIRARD et coll). Il provoque très souvent des réactions pyrogéniques dans 13 à 48 p. 100 des cas et son pouvoir antigénique persiste.

THEILLEUX de son côté étudiant le pouvoir anaphylactique et toxique du plasma bovin

déspecifié vis-à-vis du chien, du lapin et du cobaye, conclue que ce produit est bien toléré par l'organisme mais que son antigénicité, quoique discrète (seulement mise en évidence par des techniques fines de laboratoire) est réelle (240).

La fréquence des accidents de type allergique, ou anaphylactique, le plus souvent bénin, ne dépasserait guère cinq p. 100. Mais ce chiffre ne représente, dans la plupart des cas, que le pourcentage de réactions à la première administration. La répétition des injections semble créer une sensibilisation progressive (MORAIS et MOREIRA).

Réactions appréciées en p 100	1,2 p. 100	7,8 p. 100	8 p. 100	30 p. 100
Moment d'apparition des réactions par rapport au rang de l'injection	1 ^{er} flacon	2 ^{me} flacon	3 ^{me} flacon	5 ^{me} flacon

Fréquence d'apparition des réactions d'après les statistiques de MORAIS et MOREIRA, sur 423 perfusions.

Donc, en première approximation, une seule injection de PHD a peu de chances d'entraîner une intolérance, la plus grande prudence est de rigueur lors des injections ultérieures.

Il est recommandé de tester la susceptibilité du malade-receveur (intradermo —, ophtalmo-réaction, cutiréaction) avant toute injection et surtout avant toute réinjection de PHD.

La déspecification du plasma animal se réduit à la suppression de son *pouvoir déchainant*, chez un animal sensibilisé, mais n'efface pas la *propriété préparante*. Ainsi, un individu sensibilisé par un plasma animal normal hétérologue, pourra supporter sans inconvénient l'injection d'un plasma déspecifié de même provenance.

Mais l'inverse n'est pas possible, le plasma déspecifié confère une sensibilité particulière, nouvelle, qui se manifeste lors de la première administration de plasma normal.

BING travaillant sur le cobaye sensibilisé par du PBD (Plasma Bovidé Déspecifié) a montré que ces animaux ainsi préparés, réagissaient par un choc anaphylactique à l'injection de sérum de cheval normal.

Dans ces conditions, on peut penser qu'un sujet sensibilisé par un plasma PBH, risque de réagir violemment à une injection secondaire d'un sérum thérapeutique provenant du cheval par exemple.

1. La pression oncotique des protéines formolées et chauffées est inférieure à celle des protéines natives, donc impropres à jouer un rôle suffisant de remplissage vasculaire.
2. Les modifications subies par ces protéines au cours de la préparation seraient réversibles.
3. Leur métabolisme *in vivo*, chez l'homme est mal établi et incertain.
4. Les protéines modifiées, restent *antigéniques* et susceptibles de produire des accidents graves d'anaphylaxie (73).

Il nous paraît intéressant de rapporter le point de vue de STORCK (J.) (1954) répondant à ces objections.

1) « La pression oncotique des protéines déspecifiées est diminuée par rapport à celle des protéines natives, pour une même concentration. Mais il suffit d'augmenter en conséquence le taux des protéines pour obtenir une pression équivalente à celle du plasma humain. »

2) « La réversibilité de la dénaturation d'une protéine chauffée à 100° paraît très loin d'être fondée sur des arguments irréfutables et demeure improbable. »

3) « Le métabolisme des protéines déspecifiées n'est pas encore élucidé. » Elles semblent se maintenir environ trois jours dans la circulation sanguine du chien. Ensuite, il est possible qu'elles « soient disloquées et scindées et que les polypeptides et les acides aminés ainsi séparés, soient partiellement ou entièrement réemployés par l'organisme receveur ».

4) « Les protéines formolées et chauffées conservent de façon minime leur spécificité d'origine, mais acquièrent une antigénicité nouvelle, difficile à mettre en évidence par les méthodes classiques d'immunisation. » Il faut pour cela, « pousser l'immunisation des animaux en expérience, pourtant très sensibles, bien au-delà des normes classiques ».

Récemment, KLEPPING et TANCHE (1956) ont publié leurs travaux sur les chiens effectués avec l'*Hémoplasma* de provenance bovine, produit formolé, chauffé.

Les auteurs mettent en évidence des troubles de la coagulation sanguine après injection de doses élevées.

Le retard à la coagulation s'établit en 2 phases : la première consécutive immédiatement à l'injection, due probablement à la dilution de la masse sanguine ; la seconde phase, progressive maximum après 24 heures, puis régressant pour disparaître en 48 à 60 heures. Les faits sont difficiles à interpréter.

Les solutés de remplissage reconnaissant une origine animale sont probablement des produits de grand intérêt en raison au moins de l'abondance de la matière première. Si les premiers résultats sont encourageants, beaucoup d'inconnues demeurent qui ne permettent pas, compte tenu de la qualité des solutés obtenus (dont l'inocuité n'est pas absolument garantie) de généraliser ces produits.

Produits de fractionnement du plasma animal.

Poursuivant les recherches dans le domaine des produits animaux, et en raison des résultats discutables offerts par les plasmas hétérologues déspecifiés les auteurs américains se sont adressés au fractionnement du plasma animal.

Ce fut là, d'ailleurs, le point de départ des recherches de COHN sur les méthodes de fractionnement.

La pression oncotique la plus élevée revient pour 80 p. 100 environ à l'*albumine*, et nous avons insisté sur l'importance de son rôle dans le maintien de la volémie. D'autre part, la fraction *sérum-albumine* est beaucoup moins antigénique que la fraction *globulinique*, et il faut noter que sérum-albumine humaine et sérum albumine bovine, présentent des caractères physiques identiques. Dans la méthode de fractionnement de COHN, ou des fractions équivalentes produites par d'autres procédés, l'albumine se trouve dans une proportion de 95 p. 100 environ. Les 5 p. 100 restants sont représentés par des impuretés en particulier par des globulines alpha.

L'albumine ainsi obtenue est utilisable en injection chez l'homme avec une

tolérance acceptable, mais en raison du nombre important de maladies du sérum qui furent enregistrées, les essais cliniques furent suspendus (1941).

En reprenant ce même produit, et en lui faisant subir une succession de précipitations et de dissolutions, soit par la méthode de COHN (n° 6), soit par le procédé de MASTENBROEK, soit par celui de KEKWICK, on obtient finalement une albumine à un degré de pureté de 98 p. 100, sous forme d'une poudre qui sera lyophilisée ou encore sous forme liquide, préparation plus complexe, mais de maniement plus commode et de stabilité plus grande.

Neutralisée à pH 7,0, filtrée sur amiante, puis répartie en flacons-doses, le produit est ensuite chauffé à 60° pendant une dizaine d'heures pour stérilisation (d'où son grand intérêt).

Ainsi présentée, cette solution est très stable, même à fortes concentrations. C'est là un procédé de préparation qui est tout à fait analogue au procédé de fractionnement du plasma humain que nous envisagerons rapidement plus loin.

En 1942, dans l'État de Norfolk, sur une colonie pénitentiaire (60 volontaires), des essais cliniques furent tentés par injection intra-veineuse de 25 g d'albumine bovine.

Plus récemment, STATE, ROMERO, CASTELLANOS et WANGENSTEIN (sur 410 malades avec un nombre d'injections voisin de 500 unités), rapportent des résultats qui ne sont pas encourageants. C'est ainsi que, 12,1 p. 100 des sujets perfusés présentèrent des accidents, les uns précoces, les autres tardifs.

Les réactions immédiates furent de deux types :

- type anaphylactique avec dyspnée, cyanose, diminution tensionnelle.
- type pyrogène avec frisson, hyperthermie.

Les réactions tardives apparurent du 12^e au 24^e jour, et furent caractérisées par des manifestations urticariennes, de l'érythème, des myalgies, des arthralgies, de la fièvre, parfois par des pétéchie, des échy-moses, des hémorragies.

La gravité de ces réactions fut heureusement modérée, et un simple traitement par la procaine intra-veineuse suffit à les faire disparaître.

Il semble bien que, malgré la similitude de certains caractères physiques, sérum-albumines humaines et animales soient de constitutions intimes différentes (révélées d'ailleurs à l'examen physico-chimique plus poussé).

Ces différences expliquant les réactions cliniques enregistrées au cours des essais, et les dissemblances de spécificité immunologique.

Depuis peu de temps (1956-57) une nouvelle technique (*) de désépécification du plasma bovin vient d'être mise au point. L'expérimentation clinique (LARGET P.) semble pour le moment favorable. L'étude de la tolérance et du pouvoir nutritionnel (LAROCHE G. et TREMOLIERES J.) paraît être satisfaisant.

(*) Institut Mérieux.

Nous n'avons que peu de renseignements, il faut davantage de recul et un nombre plus important d'essais et d'observations pour tirer une conclusion utilisable.

Produits de fractionnements du plasma humain.

Ce chapitre peut apparaître quelque peu déplacé dans le cadre de ce rapport étudiant justement les substituts du plasma humain.

Il semble vain, en effet, de remplacer du plasma humain par ce même plasma, ou l'un de ses dérivés, exactement l'une de ses fractions.

Plusieurs raisons nous poussent cependant à faire une place, que nous limiterons volontiers pour ne pas encourir de reproches, à cette catégorie de produits :

a) Avec certains de ces produits — la *sérum-albumine* par exemple, nous faisons apparaître une notion nouvelle différente de celle de remplacement, de succédané, de substitution :

La notion d'équivalence

b) C'est encore la *sérum-albumine* que nous envisageons. Ce produit mérite une attention particulière, en raison de ses *qualités physiologiques particulières*, de ses *qualités thérapeutiques particulières*, d'une *qualité remarquable* : ABSENCE DE POUVOIR ICTÉRIGÈNE sur laquelle nous aimerions insister puisque nous avons été entraîné à consacrer un petit chapitre à cet aspect pathologique de la question qui est un argument considérable opposé à l'utilisation du plasma humain desséché.

c) Nous pensons bien faire de marquer aussi la place de certaines préparations qui, bien entendu, ne pourraient pas faire face à des demandes présentant un caractère d'utilisation générale sur une échelle importante, mais qui offre un intérêt thérapeutique de tout premier ordre : *Plasma humain desséché concentré* (PHDC) ou un intérêt de recherche pure : *Globine modifiée, aminokrovine, SPPS, PPL*.

d) Enfin nous avons l'honneur et le plaisir de présenter une communication (*) sous les noms de DU CAILLAR (J.) et DURAND (M.) :

Intérêt des solutions concentrées d'albumine dans quelques cas chirurgicaux.

Travail de l'École Montpellierienne, qui nous permettra, au passage, de rendre un hommage combien mérité au Professeur CAZAL et à son équipe GRAAFLAND, IZARN (pour ne citer que les collaborateurs de la première heure) qui ont étudié tout spécialement les fractions du sang et envers qui la Transfusion Sanguine tout court, a contracté une dette difficilement appréciable.

ALBUMINE PLASMATIQUE HUMAINE (A. P. H.).

Ce produit, APH, n'est pas à proprement dire un succédané du plasma humain en raison de son intérêt comme nous venons de le définir, nous lui réservons cependant une place.

Précisons d'emblée, qu'en dépit de considérations particulièrement intéressantes de l'APH en thérapeutique, nous ne pouvons trouver la matière à satisfaction :

(*) P. 781.

comme pour tous les produits d'origine humaine, comme le sang, ses dérivés, ses fractions, nous nous heurtons aux problèmes bien connus : incidence humaine, incidence financière.

L'APH purifiée à partir de la fraction V de COHN, ou des fractions équivalentes produites par d'autres procédés, tire ses indications de ses propriétés physico-chimiques, dont la plus importante est son action oncotique.

Nous ne reviendrons pas sur les notions de préparation que nous avons indiquées (p. 726) pour l'albumine plasmatique bovine et qui sont superposables.

Présentation : les unités thérapeutiques APH sont habituellement en flacon de 100 cm³ d'une solution à 25 p. 100 ou à 20 p. 100 de sérum-albumine, solution uniquement destinée à la voie I. V., stériles, non toxiques, absence de pyrogènes.

TABLEAU XI

Comparaison : APH et Plasma physiologique normal	Albumine g/litre	Sodium		
		g/litre	mEq/l.	mg/gr/Alb.
A. P. H. provenance : différents lots et différentes origines quant à la fabrication, Montpellier, Anglo-Saxon	200 à 250	2,25 à 4,05	89 à 176	0,9 à 20,25
A. P. H. CNTS — Paris Lot F 8.....	250	8,10	352	32,4
Plasma normal hépariné.....	50	3,27	142	65,4

Teneur en sodium de différents lots d'A. P. H. — Comparaison avec le plasma d'après CAZAL et coll. (55).

Propriétés physico-chimiques : La pression oncotique de l'APH est très forte par rapport à celle des globulines. Dans le plasma normal, elle est responsable de 80 p. 100 environ de la pression oncotique. Une solution d'albumine à 3 p. 100 a la même pression oncotique que le plasma normal ; donc 20 à 25 g d'APH équivalent oncotiquement à 400 et 500 cm³ de plasma humain (BJRNEBOE et coll ; SCATCHARD ; CAZAL, GRAAFLAND et coll.)

— La viscosité des solutions APH à concentrations protéiniques égales, est inférieure à celle du plasma. C'est une facilitation pour l'injection I. V.

— La teneur en électrolytes est faible et l'APH présente l'avantage de la possibilité d'un apport protéinique massif sans surcharge électrolytique. Le sodium introduit pour la plus grande partie en cours de fabrication, est le plus abondant, bien que son chiffre rapporté au gramme d'albumine soit intéressant à considérer. Dans certains cas, cependant, cette teneur en Na peut être gênante.

La stabilité.

La stabilité de l'APH est parfaitement assurée (mandelate de sodium à 6,08 par litre), soit à la température normale, soit à froid. Les solutions d'APH supportent un chauffage de 10 heures à 60° au cours de la stérilisation.

Intérêt considérable, ce chauffage détruisant le virus de l'hépatite épidémique.

Action physiologique :

La forte pression oncotique des solutions APH entraîne une augmentation de la masse sanguine, (...de l'expansion plasmatique = *plasma expander*) du sujet recevant ce produit. On peut prévoir une « expansion plasmatique » de 13 à 17 cm³ environ par gramme d'APH injecté (CAZAL et coll. ; STEAD et coll. ; SEATCHARD et coll. ; HOORWEG ; PETERSDORF et WELT ; GIMBEL et RIEGEL).

A l'état pathologique, hypoprotéinémies surtout (néphroses, cirrhoses), l'expansion plasmatique est moins forte (MARTIN, KARK et coll.) que l'expansion plasmatique théorique (20 cm³ par g d'APH injecté), ce qui s'explique par un passage plus important dans le liquide interstitiel, les urines et par la « recharge » protéinique tissulaire.

Les solutions APH ont une action plus nette et plus durable que le plasma humain injecté en quantité oncotiquement équivalente (HYDE et coll. ; CAZAL et coll.).

Action sur la nutrition protéinique ()* avec positivation des besoins azotés par apport massif de l'élément albumine seul, sans risque de surcharge grâce à la concentration de l'APH (ECKHARDT et coll. ; STATE et coll. ; HARTMANN d'après CAZAL et coll.).

Action sur la diurèse : est complexe. Elle est manifestement favorable dans les états pathologiques tels que hypoalbuminémie avec œdèmes. Elle apparaît comme secondaire à l'action sur le volume plasmatique et sur la nutrition tissulaire.

Indications thérapeutiques :

L'indication majeure est donnée par les hypoprotéinémies aiguës avec hypovolémie et état de choc ou chroniques.

On utilise alors une solution APH à 5 p. 100 en milieu glucosé ou salé. On revient à l'indication de la transfusion sanguine ou de la plasmathérapie des phases aiguës (choqué, brûlé, hémorragie).

Parmi les hypoprotéinémies chroniques, ce sont les hépatites œdémateuses qui représentent la meilleure indication : par l'apport protéinique, comme facteur oncotique et diurétique. (JANEWAY, THORN).

Dans le traitement des *néphroses* et des *syndromes néphrotiques*, l'action de l'APH est moins nette, mais reste encore intéressante. L'albumine concentrée

(*) besoin : un à deux g par jour et par kg de poids.

sous la forme APH est utile dans tous les cas de déperdition protéinique : *pemphigus* généralisé, (LEVER), *syndromes de carence protéinique grave* (JANEWAY et coll.) par sous-alimentation, troubles œsophagiens, gastriques ou intestinaux, nouveaux-nés prématurés (SMITH et coll.).

Dans ces cas, l'activité de l'APH associée à un apport alimentaire, même faible, en protéines, serait plus grande que celle des hydrolysats de protéines.

Une indication particulière est celle mettant en jeu l'effet *oncotique* ou *diurétique* : traitement possible de l'*œdème cérébral*, action mécanique par drainage en raison de l'hypertonie plasmatique (SELDON et coll. ; COLE ; DAVIS et coll. ; MOYSEL). Il n'a pas été possible de vérifier cette action favorable dans tous les cas (JANNY P. et SIMON E.). On peut accepter comme équivalence un g. APH drainant en moyenne 15 cm³ d'eau ; essai de traitement de l'anurie au cours de néphrites aiguës ou chroniques, néphrites de la grossesse (METSCHER ; THORN et coll. ; DE SANCTIS et SULLIVAN ; COLE).

Un dernier groupe d'indications provient de propriétés diverses de l'albumine. Nous en indiquons trois principales :

— *Pancréatite hémorragique* (KENWELL et WELS = 11 cas ; ELLIOT et coll.). On pourrait envisager la présence, dans l'APH, d'un facteur anti-trypsine capable d'inhiber la conversion du trypsinogène en trypsine.

— *Transfusion chez les cardiaques*. Composer un mélange globules rouges APH (STATE et coll.) évitant surcharge hydrique et électrolytique.

— *Polyarthrites rhumatismales*. A la suite de résultats intéressants obtenus dans ces affections avec le plasma de femmes récemment accouchées, « post-partum plasma », résultat similaire avec APH (BROWN et coll. ; SAGER).

Incidents à l'administration de l'APH :

Les injections doivent se faire strictement intraveineuses (à signaler quelques essais par voie intrapéritonéale (KUNKEL) chez les cirrhotiques). Une réaction locale peut être provoquée par une perfusion intraveineuse défectueuse, liquide se répandant autour de la veine, se résorbant mal = *albuminome*.

Réactions fébriles. — Elles sont relativement fréquentes (15 p. 100) en rapport davantage avec la présence de substances pyrogènes qu'avec une sensibilisation protéinique et appellent un perfectionnement technique (CAZAL et GRAAFLAND).

Surcharge circulatoire. — Signalées de rares fois, surtout chez les sujets à myocarde déficient. Elle peut être facilement évitée ou traitée.

Sensibilisation. — Elle n'est rapportée qu'une fois dans la littérature aux dires de CAZAL, par HALL et DI RAIMONDO, après une dose totale de 4, 750 g elle fut traitée avec succès.

Transmission de l'hépatite épidémique. — Observée par les premiers utilisateurs, elle a disparu depuis le chauffage des solutions.

En conclusion,

Si l'albumine plasmatique humaine (APH) n'est jamais un produit indispensable comme les gamma-globulines, le fibrinogène, le sang total, elle peut être particulièrement utile :

1^o Dans le traitement des hypoprotéinémies chroniques, en particulier dans les cirrhoses. Il faut signaler les possibilités de traitement de l'œdème cérébral et de la pancréatite hémorragique.

2^o Elle représente « l'équivalent » type du plasma humain et non pas un succédané comme ceux que nous essayons de mettre en évidence et de définir dans ce rapport. Par son pouvoir oncotique très actif, elle peut représenter le soluté de remplissage par excellence.

Nous avons insisté sur sa facilité de conservation en solution sur son stockage aisé en raison du petit volume dû à la concentration du produit, sur son apport réduit en électrolytes et sur son absence de pouvoir icterigène due à la stérilisation du produit.

PLASMA HUMAIN DESSÉCHÉ ET CONCENTRÉ EN ASSOCIATION.

Comme nous l'avons précisé déjà pour l'albumine plasmatique humaine, le plasma humain desséché employé sous la forme concentrée, ne peut absolument pas être considéré comme un produit de remplacement du plasma : *c'est du plasma.*

L'originalité présentée est dans la manière d'utilisation. Employé concentré, ce produit devient un argument de choix dans le traitement de certains syndromes hémorragiques par incoagulabilité sanguine (66).

Ce sont, l'École toulousaine avec RUFFIE, DUCOS, BIERME, à laquelle s'est associée d'emblée l'École Auvergnate avec Et. SIMON, (66) qui ont préconisé la méthode du plasma concentré dans la proportion habituelle d'un pour deux.

Dans l'état actuel des choses, les auteurs précisent qu'il est possible d'une part de permettre n'importe quelle intervention chirurgicale, même pour des sujets ayant présenté ou présentant une défaillance de leur système de coagulation, d'autre part de se rendre maître, même à une phase aiguë, d'un accident hémorragique par trouble des systèmes assurant habituellement une hémostase correcte.

Une autre éventualité intéressante est celle qui consiste à associer le plasma desséché concentré à un soluté de remplissage (Et. SIMON). On peut par exemple conjuguer, pour juguler une hémorragie importante, P. D. C. et G. F. M. (Plas-magel).

Adjuvant de la transfusion sanguine proprement dite le plasma desséché concentré (P. D. C.) devient un adjuvant des solutés de remplissage (G. F. M. par exemple).

Ce dernier joue alors son rôle volémique justifiant l'appellation proposée, de remplissage, et le plasma desséché concentré apporte l'élément hémostatique absolument irremplaçable.

S'il en était besoin alors — l'hémostase assurée, la masse plasmatique reconstituée ou maintenue — une anémie éventuelle survenue, par une fuite des éléments figurés, pourrait être compensée par l'association d'une perfusion de sang

déplasmatisé ou mieux, (si on redoute l'élément sodium) par la perfusion d'un ou plusieurs culots globulaires lavés en milieu glucosé.

Une nouvelle association peut ainsi être envisagée permettant de pallier *toute* les éventualités, même celles de très grande urgence, de caractère dramatique et intense :

Soluté de remplissage : (PVP, Dextran, Plasmagel, pouvant même être utilisé désodé).

Plasma desséché concentré.

Culot globulaire (pouvant être lavé, donc partiellement désodé).

En conclusion :

Utilisé sous cette forme, le plasma humain desséché concentré revêt un caractère particulier, d'une haute valeur thérapeutique par son *apport hémostatique* (66-67).

Il permet d'autre part d'envisager une économie substantielle au double point de vue *financier et humain*.

— Par la récupération d'une certaine quantité des culots globulaires condamnés à être jetés par l'industrie du fractionnement,

— par l'économie de quelques flacons de sang total.

GLOBINE MODIFIÉE.

Le souci envisagé au paragraphe précédent (p. 000) de récupération des globules rouges apparaît encore ici. La globine représente 96 p. 100 de l'hémoglobine. Il était logique d'essayer de conserver les globules rouges et d'en retirer une globine purifiée.

En 1945, STRUMIA (230) a préparé par hydrolyse partielle de culots globulaires humains, une solution à 1,8 g p. 100. Au point de vue osmotique, 12 g de globine correspondent à 300 cm³ de plasma. La globine modifiée peut être lyophilisée et ainsi stabilisée, conservée de nombreuses années.

Malheureusement, son injection intraveineuse s'accompagne assez fréquemment de réactions d'intolérance. Son poids moléculaire moyen est de l'ordre de 34 000, donc susceptible de filtrer au travers du rein, d'endommager ce dernier en provoquant une albuminurie transitoire.

Quelques travaux français et étrangers (BONNEL) avec BERSON et coll. (28) WATERHOUSE, KEUTMANN et BONNEL, FENNINGER (249) s'ils montrent l'intérêt de la globine modifiée, ne permettent pas pour le moment d'utiliser ce produit et de le retenir comme un succédané acceptable.

AMINOKROVINE.

En U. R. S. S. une préparation analogue à la globine modifiée proposée sous le nom d'Aminokrovine, donnerait de bons résultats dans le traitement des hémorragies, des chocs, des septicémies, de la cachexie, de l'hypoprotidémie et de la cicatrisation retardée (35).

Ce produit s'obtiendrait par hydrolyse des globules rouges ou des caillots qui restent après séparation du plasma ou du sérum ou qui proviennent de sang de cadavres ou de sang placentaire.

STABLE PLASMA PROTEIN SOLUTION (SPPS) ET PASTEURISIERTE PLASMA PROTEIN LÖSUNG (PPL).

Nous avons déjà rencontré ces produits au moment où nous envisagions les problèmes des hépatites d'inoculation.

Poussés par le désir d'obtenir des dérivés débarrassés du pouvoir icterigène, quelques chercheurs envisagent de séparer du plasma ses composants thermolabiles.

C'est ainsi que furent préparées la *SPPS* (Stable Plasma Protein Solution) de COHN (129), et la *PPL* (Pasteurisierte Plasma protein-Lösung) de NITSCHMANN et KISTLER (187). La première, qui s'obtient après précipitation du fibrinogène et d'une partie des globulines par le zinc, est composée d'albumine, d'alpha et de bêta-globulines. Elle a été transfusée à un certain nombre de sujets sans entraîner d'action défavorable.

La *PPL* est préparée par passage du plasma dans une colonne de résines échangeuses d'ions. La solution obtenue, qui contient l'albumine et les globulines les plus stables du plasma, est clarifiée, neutralisée, stabilisée, additionnée de glucose, filtrée et pasteurisée par chauffage à 60° pendant 10 heures. Elle serait très stable. Sa concentration en protéines totales varie de quatre à 5,5 g pour 100 ml.

Alors que la *SPPS* ne semble pas être sortie de la phase expérimentale, la *PPL* est produite industriellement en Suisse depuis septembre 1955. Au bout d'un an, près de 1 000 flacons de *PPL* avaient été utilisés, donnant une moyenne de 4,6 p. 100 de réactions en général bénignes.

Aux États-Unis, des préparations analogues de dérivés plasmatiques traités par la chaleur sont étudiées par différents expérimentateurs, dont MOLFORD, JOHNSON et CHANUTIN (in BONNEL, 36).

Substituts à base de colloïdes naturels (*).

GOMME ACACIA.

La gomme Acacia ou gomme arabique a été préconisée par BAYLISS dès 1916, en solution à six p. 100 en milieu salé isotonique à neuf p. 1 000. Les résultats immédiats furent satisfaisants du point de vue remplissage vasculaire. Mais la gomme acacia fait montre de propriétés antigéniques et entraîne assez souvent des réactions sévères. D'autre part, si les 60 p. 100 environ du produit injecté s'éliminent rapidement en quelques cinq à sept jours, les 40 p. 100 restants persistent très longtemps. Après plusieurs années, on a pu retrouver des dépôts dans la cellule hépatique.

En outre, DAMESHEK a montré que la gomme agglutine les plaquettes en nombre considérable, d'où la possibilité de thromboses consécutives à l'injection. Pour ces raisons, pour les difficultés de stérilisation, pour la non homogénéité des différents solutés fabriqués, pour les troubles de l'élimination au niveau des reins qui étaient notés, l'emploi des sérums gommés n'a plus qu'un intérêt historique.

(*) Alors que ce rapport était sous presse, deux auteurs Japonais : TOMODA (M.) et INOKUCHI (K.) (FUKUOKA), présentaient au septième Congrès de la Société Internationale de Transfusion Sanguine, Rome, 1958, une Communication : « Natrium Alginatum von niedriger Polymerization als ein neues Blutersatzmittel. »

Ce produit, extrait d'une algue extrêmement commune au Japon et utilisé comme soluté de remplissage, donne satisfaction aux auteurs qui en poursuivent l'étude clinique.

Ce produit est à classer parmi les substituts à base de colloïdes naturels.

PECTINE.

En 1941, HARTMAN et ses collaborateurs ont utilisé des solutions colloïdales de pectine obtenue à partir de divers fruits et légumes.

Les résultats furent médiocres. La pectine constitue, comme la gomme acacia des dépôts de substances colloïdales au niveau de différents organes.

METHYL-CELLULOSE.

Préparée par traitement de la cellulose à l'éther méthylique, ce produit ne mérite que d'être cité.

OKRA.

Solution mucilagineuse et visqueuse, tirée de l'*Hibiscus esculentus*, a été proposée en 1951, par BENJAMIN, IHRIG et ROTH (27). Expérimentalement elle a donné de bons résultats pour réanimer des chiens saignés par catéchérisme d'une artère. Aucun trouble du fonctionnement hépatique et rénal n'apparut par la suite. Nous n'avons pas eu connaissance que ce produit ait été essayé chez l'homme (BONNEL).

GLYCO-ALGINE.

Proposée au VI^e Congrès international de Transfusion Sanguine à Boston en 1956, par TAKAYAMA (237), se prépare en dissolvant trois p. 100 d'alginate de sodium dans une solution de glucose à cinq p. 100. Sa viscosité spécifique est de deux, et son poids moléculaire de 1 500, ce qui paraît bien faible pour lui permettre d'exercer une action durable sur la masse sanguine. Après des essais couronnés de succès sur des lapins et des chiens, l'auteur a utilisé la Glyco-algine chez l'homme et déclare en 1957 posséder 300 rapports qui confirmeraient les résultats satisfaisants obtenus expérimentalement (BONNEL).

LES GÉLATINES EN THÉRAPEUTIQUE.

Les travaux de J. A. ESTIME (72) et ceux de M. R. ODANO-EUFFERTE (188), de P. H. BONNEL (36) nous apportent des renseignements intéressants sur l'histoire de la gélatine et son utilisation en thérapeutique.

Dès 1885, Ringer travaillant sur le cœur isolé de Grenouille, permet la reprise d'un cœur fatigué, en le perfusant avec une solution saline de gélatine.

Plus tard, DASTRE et FLORESCO (62), en 1897, utilisèrent les solutions gélatinées par la voie veineuse pour tenter de favoriser la coagulation, et lutter contre l'hémorragie.

On préconisa des solutions gélatinées de 1 à 5 p. 100 sans grand succès, semble-t-il, et chacun a dans la mémoire les accidents tétaniques signalés par défaut de stérilisation. Il était, en effet, difficile d'assurer une stérilisation convenable des solutés gélatinés en l'absence de décomposition des produits utilisés.

Il faut attendre les travaux de HOGAN (117) sur le déchocage, publiés au cours de la première guerre mondiale, pour retrouver l'emploi du soluté gélatiné, cherchant à suppléer les solutions salines, insuffisantes, HOGAN proposait une

solution gélatinée (à 2,5 p. 100, salée, carbonatée), il préparait une solution mère autoclavée, conservée en glacière, à diluer avant l'emploi.

Quelques années plus tard, DALE et RICHARD reconnaissant un pouvoir thrombogène aux solutions gélatinées, conseillent la solution de gomme-acacia à six p. 100.

Ce sont les anglo-saxons qui contribuèrent, dans une large part, à l'évolution de ce problème. WOLFSON et TELLER (1929) proposèrent à nouveau, après HOGAN, une solution gélatinée à 5 p. 100, carbonatée, salée, à diluer, et à réchauffer avant l'emploi ; l'expérimentation sur la réanimation de l'animal soumis à des hémorragies massives, donne satisfaction aux auteurs. Il en fut de même pour les travaux analogues de WATERS (1941) qui s'adresse à une solution de gélatine à 7 p. 100. L'an d'après GORDON, HOGE et LAWSON confirment ces résultats à l'aide d'une solution gélatinée, comparée à l'action de sang défibriné, et de soluté glucosé. Ils soulignent, d'autre part, l'absence de réactions anaphylactiques.

En 1943, PARKING, KOOP, RIEGEL, VARS et LOCKWOOD poursuivent sur le chien l'étude des effets favorables d'une gélatine obtenue à partir de collagène osseux, sur le rétablissement et le maintien de la masse sanguine, sur les effets toxiques, le taux et le lieu d'excrétion de la gélatine. Ces essais sont poursuivis comparativement avec les effets de solutions salines et de plasma. Ces auteurs constatent l'absence de lésions hépato-rénales, et notent l'excrétion rapide de la gélatine dans les urines. IVY (123) et ses collaborateurs (1943), WORMALD (1944), et d'autres auteurs (PARKING) signalent le pouvoir antigénique négligeable de la gélatine.

HAUROWITZ (1943) et coll. (109), à l'aide de l'arsanil-azo-globuline, et de l'arsanil-azo-gélatine, confirment ce point de vue et l'expliquent par un défaut de stockage en quantité suffisante au niveau du système réticulo-endothélial de l'organisme.

Les travaux et leurs résultats encourageants conduisirent à un emploi des solutés gélatinés, sur une large échelle par les auteurs américains du nord, dans le traitement du choc. (Gelatine Knox type P 20 — soluté à 6 p. 100).

Pendant quelques années, les solutés de ce colloïde, se présentèrent comme des liquides hypervisqueux, obtenus par hydrolyse partielle de substances collagènes animales (peau ou os). Il fallait, avant l'utilisation, réchauffer ces préparations. D'autre part, les produits obtenus, ne présentaient pas un poids et une structure moléculaire convenables pour satisfaire aux nécessités de la pression oncotique, et des lois de diffusion à travers les membranes.

Pour remédier à ces inconvénients, notamment à celui de la nécessité du réchauffement préalable, CAMPBELL et PAULING préconisèrent une préparation qui consistait à condenser la gélatine obtenue avec du glyoscal, et à pratiquer une oxydation consécutive avec du peroxyde d'hydrogène. Le produit ainsi obtenu a

été appelé Oxypolygélatine (OPG), utilisé en solution à cinq p. 100 en sérum salé (CINa neuf p. 1 000). Ce produit avait l'avantage de rester fluide jusqu'à des températures de 10 à 13°, de n'être ni toxique, ni antigénique.

L'Oxypolygélatine, difficile à préparer en lots uniformes, n'a pas été soumis à une expérimentation suffisante, et semble n'être destinée qu'à une existence éphémère.

Un autre produit gélatiné, retiré de la vessie natatoire de certains poissons a été utilisé sous le nom de Isinglass au Canada (TAYLOR et WATERS), elle présente l'avantage de rester fluide à température ordinaire, mais elle est trop rapidement éliminée. Enfin, en 1951, un auteur américain TOURTELOTTE (64) a pu obtenir une *gélatine fluide modifiée* (Modified Fluid Gelatin — GFM) qui reste fluide jusqu'à la température de quatre degrés, et qui en outre, par accroissement de diamètre des molécules, cherche à pallier une élimination trop rapide.

La GFM est préparée, en traitant par chauffage, une gélatine d'os de bovidés. Le produit dégradé obtenu est ensuite soumis à l'action de l'anhydride succinique, puis purifié et stérilisé.

Ce traitement permet :

1° d'éliminer les fractions d'un poids moléculaire trop faible, dialysant trop facilement à travers les parois des capillaires.

2° de conserver des molécules d'un poids moléculaire relativement peu élevé, destinées à rétablir le plus rapidement possible la pression sanguine.

3° de conserver aussi des molécules de plus grande taille, diffusant moins rapidement à travers les parois des capillaires, destinées au maintien prolongé de la masse sanguine.

En fractionnant le GFM par précipitations successives, dans des conditions physiques rigoureuses, on a déterminé la répartition des différentes fractions en fonction de leur poids moléculaire. Ces différentes fractions se répartissent ainsi :

P.M.	p. 100 de la GFM
—	—
inférieur à 10.000..	4 p. 100
10.000 à 20.000..	25 p. 100
20.000 à 40.000..	43 p. 100
40.000 à 60.000..	17 p. 100
60.000 à 80.000..	6 p. 100
80.000 à 100.000..	3 p. 100
supérieur à 100.000..	2 p. 100

Ce qui représente un poids moléculaire moyen de 35 000 à 40 000, voisin de celui des protéines du plasma. En solution à trois p. 100 dans un soluté chloruré sodique, et calcique, la GFM a une viscosité de 2,2 par rapport à l'eau à 37° et exerce une pression osmotique de 28,5 mm/Hg.

Dans son travail (36) P. H. BONNEL rapporte les travaux effectués sous la direction de RAYDIN (205), et publiés en 1956 par ELDER, PARKINS et VARS (69), au cours desquels l'action de la GFM comparée à celle de l'albumine à 5 p.100 apparaît comme tout à fait capable de rétablir la volémie plasmatique du chien soumis à des saignées répétées.

Chez l'homme, aucune réaction fâcheuse ne fut enregistrée, même après des injections à doses massives de GFM, sur des sujets volontaires, soumis ou non à des saignées ; les résultats furent satisfaisants, du point de vue tolérance, maintien de la volémie et excrétion.

En Corée, 200 unités de GFM furent perfusées avec des résultats satisfaisants (21).

PLASMAGEL.

Le « Plasmagel » est un soluté isotonique de *gélatine fluide modifiée* (à 3 p. 100), fluide à la température ambiante, isovisqueux au plasma sanguin.

La gélatine fluide modifiée (GFM) qui constitue en France le Plasmagel (*) résulte d'un traitement très particulier de la gélatine au cours duquel il se forme des fractions de poids moléculaires différents.

Le Plasmagel présente les mêmes caractéristiques que le produit américain utilisé à la suite des travaux de TOURTELLOTTE par RAYDIN.

Composition (**):

Gélatine fluide modifiée	30 g
Chlorure de sodium	7 g
Chlorure de calcium, 2H ₂ O	2 g
Eau bidistillée apyrogène qsp	1000 ml

Données physiques moyennes

Viscosité relative à 37°.	2,2
Pression osmotique	28,5 mm/Hg
Point isoélectrique	1,65
Point de gélification.	+ 5° C

Poids moléculaire moyen

35 à 40.000

Le travail de P. H. BONNEL (36) indique que plusieurs études expérimentales ont précisé chez l'animal sa tolérance, son action sur la masse sanguine, la pression artérielle, le taux d'hémoglobine et la vitesse de sédimentation (18, 19, 22, 72, 184). Elles ont permis de reconnaître l'absence d'antigénicité du produit sur des cobayes, des chiens et des lapins, l'absence de substances pyrogènes dans la solution et

(*) Plasmagel = commercialisation par les laboratoires R. Bellon, Paris.

(**) Une formule différente « désodée » en solution dans un milieu glucosé isotonique est actuellement en expérimentation.

sa parfaite tolérance chez des chiens anesthésiés ou non, soumis à un choc hémorragique et transfusés avec des volumes importants de Plasmagel, représentant 40 à 80 p. 100 de leur masse sanguine. En ce qui concerne le devenir du produit injecté, l'expérimentation a permis d'établir que, 24 heures après la perfusion, il reste encore en circulation une quantité notable de Plasmagel ; l'excrétion urinaire dure une semaine environ ; le foie semble stocker temporairement un certain pourcentage du produit.

Sur l'homme, le Plasmagel a fait l'objet d'une expérimentation clinique étendue qui a été rapportée par JULLIARD, BONNEL, LASSNER et HASCHER (138) au 6^e Congrès de la Société Internationale de Transfusion Sanguine. Elle concerne quelques 500 transfusions de 500 ml de Plasmagel effectuées sans incidents et toujours avec des résultats favorables. Parmi les cas qui ont fait l'objet d'investigations systématiques, l'augmentation moyenne du volume plasmatique était de 460 ml en fin de perfusion et de 300 ml quatre à cinq heures après. Le tiers du Plasmagel perfusé était en général éliminé au cours des 12 premières heures. Des intra-dermo réactions faites avec du Plasmagel chez dix sujets qui avaient reçu une perfusion de ce produit dans les huit à dix jours précédents n'ont donné ni réaction immédiate, ni réaction tardive.

DELOM et CARRIER-CLERAMBAULT (65) ont traité avec succès 12 cas de choc opératoire, observant chaque fois une remontée durable de la pression artérielle.

ODANO-EUFFERTE (188) a colligé 31 observations. Ces malades ont reçu un total de 57 flacons de 500 ml de Plasmagel pour traumatismes divers, chocs obstétricaux, ou opératoires. La bonne tolérance du produit et son effet sur la masse sanguine ont été à nouveau vérifiés.

Il en est de même en Algérie, où le Plasmagel est utilisé avec succès en réanimation de guerre.

Une étude récente de l'antigénicité de la gélatine fluide modifiée entreprise par MAURER et LEBOVITZ (174) a montré qu'elle n'était pas antigénique chez l'homme, mais qu'elle pouvait l'être chez le lapin et seulement si on l'injectait sous la forme d'une émulsion huileuse. Les anticorps ainsi formés agissaient principalement sur les groupements succinyl du produit.

Selon KALRA, BORCAR et GURDAS SINGH (142), l'action de la gélatine fluide modifiée sur la sédimentation globulaire serait *in vitro* comparable à celle du dextran.

Son efficacité sur la restauration du sang circulant serait supérieure, de l'avis de nombreux expérimentateurs, et jusqu'à présent elle n'a donné lieu à aucun rapport défavorable quant à son action sur la crase sanguine. On espère aussi que bientôt sera apportée la preuve définitive, qui manque encore, il faut le reconnaître, que les molécules de gélatine fluide modifiée sont capables d'être

scindées en ses acides aminés constitutifs utilisables par l'organisme ou, tout au moins, faciles à éliminer.

Depuis deux ans, nous avons utilisé le Plasmagel, d'une part au laboratoire en expérimentation animale (THIEBLOT (L.), DUCHENE-MARRULAZ (P.) et SIMON (Et.) (221), d'autre part dans notre pratique courante (220).

Au laboratoire sur l'animal d'expérience, nous n'avons pu que confirmer les conclusions favorables rapportées par d'autres auteurs.

Il est souvent indispensable, en cours d'expérimentation aiguës réalisées sur l'animal, de maintenir constante la masse sanguine, de compenser les pertes qui peuvent être la conséquence plus ou moins inévitable de la technique utilisée. Dans un tel ordre de préoccupations, nous avons, pour résoudre deux problèmes physiologiques différents, utilisé avec un égal succès une solution gélatinée.

Dans le premier cas, il s'agissait de chiens qui étaient décérébrés et en même temps légèrement héparinés. La section du tronc cérébral entraîne une hémorragie qui n'est pas durable, le plus souvent. Il en va autrement, bien entendu, en présence d'anticoagulants. Dans ces conditions, la chute tensionnelle progressive nous empêchait d'interpréter de façon indiscutable les résultats obtenus. C'est pourquoi nous avons alors compensé cette hémorragie « à la demande » en nous basant sur la courbe de pression artérielle, par une perfusion intrasaphène d'une solution gélatinée. Les chiffres tensionnels se stabilisèrent suffisamment longtemps pour étudier le problème que nous nous étions posé.

Cependant, même avec une telle technique, une pareille expérimentation ne saurait être trop longtemps poursuivie : des troubles respiratoires apparaissent en effet progressivement. Il s'agit d'une diminution du rythme et de la fréquence respiratoire qui évolue au fur et à mesure qu'une quantité plus grande de sang est remplacée par la solution gélatinée, l'excitant normal du centre respiratoire, le CO_2 , s'abaissant progressivement dans l'organisme au fur et à mesure de la saignée.

Dans le deuxième cas, il s'agissait de mesurer le débit sanguin rénal. La veine rénale est cathétérisée. Le sang s'écoule sur un compteur de débit, et réchauffé est réintroduit dans l'animal par la veine jugulaire. Ces conditions réalisent donc forcément une petite spoliation sanguine. Nous avons avec satisfaction compensé cette perte par une quantité égale de sérum gélatiné.

Dans ces deux séries d'expériences, le produit utilisé a été remarquablement supporté. Nous n'avons jamais remarqué le moindre signe d'intolérance sur plus d'une trentaine de chiens.

D'autres recherches nous permettent de souligner encore la tolérance de l'organisme vis-à-vis de cette substance. Nous avons eu l'occasion en effet de l'employer sur des chiens chez lesquels la moelle dorso-lombo-sacrée avait été détruite. Chez de telles préparations, la tension artérielle échappe à toute action centrale

et dépend entièrement du tonus vasoconstricteur périphérique. Elle est donc remarquablement sensible à toute influence capable de modifier la musculature propre des artères. Cependant, malgré leur fragilité, de tels animaux supportent remarquablement des quantités relativement importantes de sérum gélatiné.

Les résultats de nos recherches expérimentales nous conduisent donc à dire que la solution gélatinée est capable de maintenir constante la volémie, et cela de façon durable, malgré une soustraction sanguine parfois importante. Les faits que nous venons de rapporter concernant des animaux amyélés permettent également d'affirmer que cette solution est dénuée de toute action directe sur la musculature artérielle.

En pratique de réanimation, et comme thérapeutique anti-choc, nous devons souligner les bons résultats de nos essais.

Nous devons insister sur la *tolérance* du produit qui nous est constamment apparue comme tout à fait satisfaisante même en dehors de la période anesthésique, ainsi que sur son pouvoir certain de *maintenir l'intégrité de la volémie*, en cours, ou après hémorragie, de manière tout à fait superposable à l'action d'autres solutés dits à grosses molécules tels que PVP ou Dextran. Nous devons ajouter que nous n'avons eu aucune difficulté à additionner au flacon du commerce (500 ml) toutes les drogues qui participent aux associations que nous utilisons habituellement, et nous pensons par là, être en contradiction avec certains auteurs qui, dans ce domaine, font quelques réserves.

Nous croyons utile de rappeler qu'il n'est pas indiqué de mêler, *in vitro*, sang total et Plasmagel. Par contre, en cours de traitement, de déchocage chez un même malade, nous n'avons pas craint d'associer soit l'un à la suite de l'autre, soit simultanément (par le moyen de deux perfusions différentes) Plasmagel-sang-total - sang déplasmatisé — plasma humain ordinaire ou concentré — fibrinogène — albumine humaine, solution à 20 p. 100.

Tout en reconnaissant les qualités de ce produit, comme nous venons de l'indiquer, nous n'avons jamais accepté de nous en tenir à la perfusion de Plasmagel seul, pour traiter des malades présentant un hématocrite ayant chuté autour d'un chiffre tel que 18-20-25 p. 100. Toujours, nous avons fait suivre ou précéder la perfusion de Plasmagel d'une perfusion de sang ou mieux, pensons-nous de globules déplasmatisés.

Nous pensons pouvoir prôner une technique qui pourrait être plus exactement un tour de main : c'est celui d'associer pour traiter une hémorragie, au cours de l'hémorragie elle-même, alors que la fuite sanguine est patente, : Plasmagel + sang total.

Il nous a été donné, en effet, d'intervenir dans quelques cas pour des situations dramatiques, (tentative de suicide par section de jugulaire, phase opératoire particulièrement hémorragique); dans ce cas, nous avons précisé qu'il était

avantageux de perfuser du Plasmagel, pendant la période hémorragique, pendant ce temps long, pénible, incertain, de l'hémostase chirurgicale.

Aussitôt l'hémostase assurée, sous couvert du Plasmagel, nous rétablissons la volémie par apport de sang total ou de sang déplasmatisé.

Au cours d'une telle pratique, le secours de la connaissance de la masse sanguine présente le plus grand intérêt : nous n'avons pas eu la chance de pouvoir effectuer ces mesures.

Il nous paraît intéressant de signaler que, si le Plasmagel mis en circulation *in vivo*, ne semble pas perturber profondément l'équilibre électrolytique du sujet tel que cet équilibre peut être apprécié par les techniques de laboratoire, s'il ne semble pas influencer l'exploration fonctionnelle des protéines notamment, il est recommandable de ne pas effectuer de recherches sérologiques, et notamment de pratiquer le groupage sanguin sur un échantillon de sang provenant d'un individu ayant reçu, depuis peu de temps (quelques heures ou quelques jours — trois à quatre), une certaine quantité de Plasmagel : en raison des difficultés et des erreurs d'interprétation qui peuvent apparaître, pour des expérimentateurs non prévenus et qui doivent attirer notre attention.

Substituts à base de colloïdes d'origine synthétique.

Dans cette série, les premiers produits qui furent proposés, n'ont pas apporté une satisfaction suffisante, du fait, en particulier de leur élimination trop rapide de la circulation, ne leur permettant pas de répondre au besoin de remplissage pendant le temps nécessaire.

C'est le cas de colloïdes tels que le *Glycérol polysuccinate de sodium* (alcool polyvinyle polyglucose) le *Polypeptide de l'acide glutamique*, obtenu par culture d'une souche de *B. subtilis*, de dimensions moléculaires trop faibles.

Par contre deux autres substances colloïdales de synthèse : la *Polyvinylpyrrolidone* et le *Dextran* méritent de retenir plus longuement notre attention. Un très grand nombre d'auteurs que nous retrouvons dans la bibliographie de ce rapport, ont publié sur ces produits.

Nous rapporterons ici de très larges extraits de travaux de synthèse effectués par P. H. BONNEL (36) et H. PERROT (199).

POLYVINYLPIRROLIDONE (P. V. P.).

Ce fut le premier substitut du plasma à être très largement utilisé. Il connut un succès considérable, en raison des propriétés tout à fait remarquables qu'il présentait, laissant loin derrière toutes les autres substances précédemment proposées.

Plus de 500 000 flacons-unité (500 ml) auraient été perfusés au cours de la dernière guerre mondiale, dans l'armée allemande. Ce sont, en effet, les auteurs

germaniques (HECHT et WESSE (110) à l'Institut Pharmacologique de l'I. G. Farben Industrie, BENHOLD et SCHUBERT à l'université de Tübingen, qui étudièrent la P. V. P. (1943).

Utilisée dans le monde entier : Périson, Kollidon (Allemagne), Plasmosan (Angleterre), PVP-Macrose (USA), Plasmovinil, Plasdane, en France il est préparé (*) sous le nom de Subtosan, solution 143 R. P. à 3,5 p. 100 de polyvinyl-pyrrolidone, en milieu salin, très légèrement hypertonique. On l'obtient en polymérisant de la vinyl pyrrolidone qui, elle-même résulte de la condensation de la pyrrolidone, noyau pentagonal pyrrolique comportant un groupement NH- et un groupement CO-, avec l'acétylène. Chimiquement, c'est une constitution de chaînes linéaires qui se pelotonnent à la manière des albumines et de la gélatine, au cours de la polymérisation. Cette constitution est assez voisine de celle des caoutchoucs artificiels.

Composition :

Polyvinyl pyrrolidone	35 g
Chlorure de sodium crist.	8 —
Chlorure de potassium crist.	0,420
Chlorure de Calcium à 6 H ₂ O.	0,500
Chlorure de Magnésium à 6 H ₂ O.	0,005
Bicarbonate de Sodium	1,680
Acide chlorhydrique N.	17,100 cl
Eau bidistillée QSP	1.000 g

Poids moléculaire : en moyenne 25 000 à 30 000, variant dans des limites assez larges de 5 000 à 50 000.

La PVP renferme une quantité de CO₂ variant de 40 à 80 cm³ par litre ; son pH est sensiblement égal à six : sa viscosité est de 1,9 à 2 (par rapport à l'eau), à 37°, soit 1,35 centipoise (légèrement hypervisqueux par rapport au sérum sanguin).

La PVP est douée d'un pouvoir de liaison avec toute une série de substances : colorant, urée, vitamines, hormones, sulfamides, antibiotiques, bilirubine, créatinine, glucose, barbituriques (QUEVAUVILLER, ARQUOT, HUGUENARD et coll., 1948) etc. Ce pouvoir de fixation qui en fait un intéressant véhicule « retard », s'étend à certaines toxines bactériennes, dont l'élimination serait assurée concomitamment avec l'excrétion rénale des petites molécules de PVP.

La PVP possède un pouvoir embathique, propriété de peptiser les grosses molécules, c'est-à-dire qu'elle permet la traversée d'un gel de gélatine par de grosses molécules en les scindant, et en se recombinaut à leurs fragments pour en assurer le transport.

(*) Laboratoire Spécia.

C'est la première substance synthétique connue qui possède ce pouvoir assurant une fonction de transport propre aux albumines sériques, comme la sérum-albumine par exemple.

L'action favorable de ce succédané synthétique, sur le remplissage du système vasculaire, est bien connue. Elle s'exerce environ pendant 18 heures. Citons, parmi les études les plus récentes qui ont été faites, celle de JENKINS, KREDEL et Mc CORD (132), qui constatèrent, après perfusion de 1 000 ml de PVP une hémodilution durant en moyenne de 20 à 24 heures, et 48 heures, et davantage chez 20 p. 100 des sujets traités. L'augmentation du volume plasmatique était en moyenne égale à la moitié de la quantité de PVP administrée, tandis que l'augmentation constatée dans les liquides totaux, était de trois fois cette quantité, traduisant ainsi la rétention de la solution de PVP transfusée, et un mouvement des liquides intra-cellulaires vers les espaces extra-cellulaires.

De l'avis quasi unanime, la PVP est non toxique, bien tolérée, et ne paraît pas antigénique, du moins les préparations commerciales à l'usage clinique qui ont une valeur K (*) égale à 30 et un poids moléculaire moyen de 40 000. WILLENBERGER après 100 000 perfusions en clinique, affirme que la PVP n'a jamais donné d'accidents sérieux.

C'est ce qui ressort d'une étude de MAURER (172) sur l'antigénicité de diverses préparations de PVP ayant des poids moléculaires différents. Ses tentatives d'immunisation de lapin et de sujets humains volontaires avec de la PVP, dont la valeur K était de 30, échouèrent. Au contraire, la PVP de poids moléculaire très élevé, de l'ordre de 1 000 000 ($K = 87$), est antigénique chez l'homme. Ces observations de MAURER corroborent d'autres travaux qui avaient montré que ce sont les molécules les moins dégradées, ou les plus fortement polymérisées, qui ont l'action antigénique la plus marquée.

Signalons aussi que GRABAR (89), utilisant des techniques très sensibles, telles que l'agglutination des globules rouges tannés et sensibilisés, a pu déceler des traces d'anticorps à la PVP, dans des sérums humains normaux. Il est vrai que l'antigénicité des dérivés homologues a été dûment prouvée.

Élimination et stockage : La grande inconnue de la PVP reste celle de son devenir dans l'organisme. On admet que 30 à 40 p. 100 du produit injecté passe dans les urines au cours des premières 24 heures, à commencer par les molécules les plus légères. L'élimination urinaire se poursuit dans les jours suivants, 10 p. 100 le deuxième jour, et en une semaine 50 à 60 p. 100 sont éliminés par le rein, de sorte que, au 14^e jour, 80 p. 100 en moyenne de la PVP administrée ont été excrétées. La destinée du pourcentage restant (20 à 40 p. 100) reste mal précisée.

Une partie s'élimine sans doute encore, mais nos méthodes de dosage ne sont

(*) Rappelons que la « valeur K » exprime le rapport existant entre la viscosité et le poids moléculaire moyen d'un mélange de polymères.

pas assez sensibles pour la déceler (AILLOT). La preuve d'une désagrégation chimique n'a pas encore été apportée. Il semble très improbable d'envisager que les grosses molécules restantes soient métabolisées. Il faudrait donc admettre un certain stockage du produit.

Expérimentalement, on a pu démontrer qu'une certaine quantité de PVP se fixait dans les cellules du tissu réticulo-endothélial, surtout les molécules d'un poids de plus de 50 000, pouvant donner lieu à une prolifération d'aspect tumoral des cellules macrophagiques du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, de l'endothélium vasculaire, des poumons, des plexus choroïdes, et même occasionnellement de la névroglie du cerveau.

BARGMANN et ZIPF, au cours d'essais de traitement continu, ont injecté à des rats blancs, pendant cinq semaines, au rythme de trois fois par semaine de 300 à 700 mg de PVP par kg de poids d'animal, ils ont observé une vacuolisation du réticulum splénique, dont l'importance est proportionnelle aux quantités injectées.

PELLERAT et MARAL, après injections sous-cutanées ou intra-péritonéales au cobaye, de 10 à 20 cm³ de Subtosan-retard pour 300 g de poids d'animal, pendant cinq jours (doses équivalentes à 200 fois la posologie habituelle), notent une altération des images histologiques du rein, du foie, du poumon.

Pour les auteurs, ces images anormales ne correspondent pas à des lésions cellulaires, mais dépendent plutôt d'un état fonctionnel réversible, lié à la présence d'une solution concentrée de PVP, dans les organes, et de pareils faits ne devaient pas se produire avec les doses thérapeutiques usuelles.

HUEPER (120) a pu ainsi, après administration à des rats et à des souris de doses importantes de quatre différentes sortes de PVP d'un poids moléculaire moyen compris entre 20 000 et 300 000, faire apparaître des tumeurs des tissus lymphoïdes et réticulo-endothéliaux, et des néoplasies de l'utérus, de la peau, de l'ovaire et de la mamelle, en plus de diverses tumeurs bénignes de ces organes. Les formations tumorales se situaient à proximité de tissus où la PVP était retenue, et où la présence de cellules, d'aspect vacuolaire était constatée.

Des dépôts de PVP ont été observés dans les cellules du système réticulo-endothélial du rat et de la souris, deux ans après l'administration d'une seule dose importante de PVP.

Chez 22 sujets qui avaient reçu une injection intra-veineuse de 1 000 ml de PVP à 3,5 ou 4,5 p. 100, HAMILTON et coll. (105) ont observé des dépôts basophiliques ayant jusqu'à 50 microns de diamètre dans des fragments de foie prélevés par ponction biopsique. Ces dépôts apparaissaient rarement avant le troisième mois suivant l'injection, mais étaient presque uniformément rencontrés dans les échantillons prélevés au bout de six mois. Les études histo-chimiques qui en ont été faites, ont permis d'établir qu'il s'agissait bien d'une accumulation de

PVP. Elle n'entraîna aucune augmentation de volume du foie décelable cliniquement, ni de modifications des tests de fonctionnement hépatiques.

TOWERS (242) enfin, rapporte récemment le cas d'une malade chez laquelle fut découverte des modifications histologiques des ganglions lymphatiques para-aortiques apparemment provoquées par une série d'injections sous-cutanées et intra-musculaires d'un médicament en suspension dans de la PVP employée comme solvant-retard.

Bien que HUEPER fasse remarquer que les réactions néoplasiques qu'il a décrites, n'ont été obtenues qu'après injections de très fortes doses de PVP, on peut se demander s'il ne convient pas de se montrer prudent dans l'utilisation de la PVP chez l'homme, et en particulier de ne pas dépasser une certaine quantité totale de produit pour un même individu. Ainsi, a-t-il été suggéré qu'un malade ou un blessé ayant reçu un litre de PVP à 3,5 p. 100 même plusieurs années auparavant, devrait, en cas de nécessité, être traité au moyen d'un autre succédané.

STERN, SABET et GLEASON (226), en revanche, étudiant l'incidence du cancer spontané de la mamelle chez des souris traitées par la PVP, et chez leur descendance, ont constaté que cette incidence était plus faible chez les souris traitées par la PVP, et nées de mère traitée par la PVP. Des retards dans l'apparition des tumeurs étaient également observés dans la première génération de souris traitées et dans leur descendance de souris non traitées.

Il semble bien aussi que les quelques centaines de milliers de sujets qui ont reçu des injections de PVP pendant et depuis la dernière guerre mondiale, n'aient pas présenté à ce jour, un pourcentage anormal de tumeurs cancéreuses.

D'autre part, CAMPBELL, utilisant le Plasmosan a montré que le rein était capable d'excréter d'emblée des molécules allant jusqu'à 100 000 et que par conséquent le stockage de la PVP dans l'organisme serait improbable. Si un seuil rénal existe, il doit jouer pour des molécules beaucoup plus grosses encore que 100 000 comme poids moléculaire.

Les opinions divergentes des auteurs sur cette question, de la fixation de la PVP dans les cellules réticulo-endothéliales, tiennent sans doute à ce qu'ils ont étudié des polymères de masses différentes. Il est, en tous cas, établi que l'augmentation du poids moléculaire, accroît les possibilités de stockage dans l'organisme, et on peut penser que ce problème ne sera réellement éclairci que le jour où les chercheurs disposeront d'une méthode uniforme et sensible de détection de ces produits dans les tissus (BONNEL P. H.).

L'action de la PVP sur la fonction rénale semble assez favorable. MANGANELLI et SAPONARO (168) ont observé une augmentation de la diurèse et de l'élimination du sodium et de l'eau après injection d'un litre de solution isotonique de PVP.

Nous rapportons par ailleurs (p. 759), en les faisant intervenir dans une

discussion, des arguments tirés des travaux de VALETTE et coll., qui montrent que la plupart des solutés de remplissage sont incapables de conserver à l'intestin son *intégrité histologique*.

Dans les conditions d'expérimentation des auteurs, la PVP s'est montrée comme la substance la plus agressive, entraînant les lésions les plus importantes.

BIOZZI, HALPERN et coll. (32) signalent en 1956 que ce succédané est dépourvu de l'action stimulatrice sur la phagocytose constatée avec le Dextran chez le rat et la souris. Ils ne peuvent expliquer cette différence. La PVP est susceptible de modifier temporairement certains examens biologiques et biochimiques, il importe d'être averti de ces modifications qui, méconnues pourraient entraîner des conclusions erronées.

En 1957, MARMONT, PALMIERI et GIACCA (170) ont observé chez l'homme, après injection de PVP, et surtout s'il s'agissait de PVP d'un poids moléculaire élevé, une thrombocytopénie de distribution analogue à celle obtenue par l'héparine.

L'accélération de la vitesse de sédimentation que l'on observe (GUILLOT (M.) et FIEHRER (A.), à la suite des perfusions de PVP est liée à la persistance des grosses molécules, elle peut durer une dizaine de jours. D'autres solutés de remplissage (Dextran, G. F. M.) possèdent ce fort pouvoir agglomérant sur les érythrocytes qui favorise la sédimentation, la formation des « rouleaux », crée ces pan-agglutinations, intenses, souvent gênantes en séro-hématologie, en particulier dans la détermination des groupes sanguins.

La PVP est un corps réducteur par sa fonction cétonique, il peut troubler le dosage de la glycémie, sa présence dans les urines peut faire conclure à tort à l'existence d'une glycosurie, ou d'une albuminurie, puisque la PVP précipite avec certains réactifs généraux des protéines. Par contre, elle ne précipite pas par la chaleur. La PVP peut servir de véhicule à de nombreuses associations médicamenteuses analeptiques, ganglioplégiques, neuroleptiques etc. Par contre il ne faut pas injecter le Nesdonal dans un soluté de PVP (précipitation), de même, *in vitro*, ne pas mélanger PVP et sang conservé sur solution ACD.

Depuis quelques mois, une nouvelle formule de PVP, en solution dans un milieu glucosé isotonique, sans électrolytes est expérimentée en France. Elle s'utilise dans les cas de rétention sodée. Le calcium de la solution ordinaire pouvant provoquer une coagulation du sang que l'on peut être conduit à injecter après le succédané, la nouvelle formule désodée, réduirait ainsi les risques thrombose. (LABORIT, HUGUENARD et coll.).

DEXTRAN (*).

Parallèlement aux travaux des auteurs allemands qui avaient donné naissance à la PVP, et environ la même année 1943, les recherches des suédois : GRONWALL et

(*) In P. H. BONNEL (36).

INGELMANN allaient aboutir à la mise au point d'une substance nouvelle, le *dextran*.

Le dextran est un colloïde de synthèse, connu encore sous les noms de Macro-dex, Oncotine, Expandex, appellation dans lesquelles nous retrouvons les soucis d'évocation : grosses molécules, maintien de la pression oncotique, « plasma-expande » des auteurs anglo-saxons, solutés de remplissage ; il a été largement utilisé en Suède avec semble-t-il, des résultats très encourageants, et en France (PELLET) (197).

Un micro-organisme (du genre *leuconostoc Mesenteroides*), ou bien le filtrat de sa propre culture est capable, au cours de sa croissance, de condenser des molécules de sucre, en une substance d'un poids moléculaire atteignant plusieurs millions : un polysaccharide.

C'est en 1861, en France, que Pasteur signale pour la première fois l'existence d'un produit présentant l'aspect d'une gomme provenant de la transformation du sucre, en étudiant la fermentation bactérienne se produisant dans les canalisations de raffinerie où circulaient des solutions de saccharose. Ce qui devait devenir le dextran, apparut à l'origine, comme une impureté dans l'industrie sucrière.

GRONWALL et INGELMAN (97) devaient reprendre ces travaux. Pendant la fermentation qui résulte de la croissance de la bactérie, le reste glucose de la molécule de saccharose, est polymérisé en dextran brut, tandis que le reste fructose est libéré. Le dextran brut est ensuite purifié, traité par hydrolyse acide ménagée, pour diminuer la taille des molécules de l'énorme chaîne polysaccharidique, puis, par précipitation (alcool ou acétone), et filtrations successives. Le produit finalement obtenu est composé de molécules dont le poids est compris entre 20 000 et 200 000. Leurs dimensions sont voisines de celles de protéines plasmatiques : 30 à 100 Å. Comme pour la PVP, le poids moléculaire des produits obtenus varie dans des limites assez larges : entre 30 000 et 15 000 (ROSENQUIST).

La solution de Dextran à six p. 100, utilisée en France, a un poids moléculaire moyen de 75 000.

Sa composition normale est la suivante :

Dextran	60 g
Chlorure de sodium	9 —
Eau distillée	1.000 ml

Une nouvelle formule de dextran désodé en solution dans un milieu glucosé isotonique est actuellement en expérimentation.

Constatons que, selon sa provenance, son mode de préparation, les conditions de l'hydrolyse, les souches microbiennes et les milieux de culture utilisés, la substance obtenue peut varier considérablement ; JULLARD et PERROT (136) ont ainsi pu dire justement, qu'il n'y a pas un dextran, mais des dextrans.

Par exemple, jusqu'en 1953, le dextran anglais était préparé avec une souche de *Leuconostoc* connue sous le nom de *Betacoccus arabinosaceus*. Le taux des réactions urticariennes, allergiques ou anaphylactiques, était inférieur à un p. 100. Cependant, à la suite de quatre réactions sévères survenues, les fabricants anglais décidèrent d'adopter la souche américaine de *Leuconostoc B 512* qui synthétise des chaînes moléculaires moins ramifiées (*).

Les spécifications du dextran anglais et du dextran américain diffèrent encore légèrement. Le premier reste plus longtemps, et à une plus forte concentration dans le plasma que le second, car les Anglais ont voulu préparer un succédané qui demeure aussi longtemps que possible dans le courant circulatoire, et dont seulement une faible proportion est excrétée. En fait, les spécifications britanniques fixent à 25 p. 100 la quantité de dextran qui peut être éliminée par les reins en 24 heures, ce qui conduit à admettre un pourcentage quelque peu élevé de grosses molécules (83).

Origine	Nombre de doses injectées	Incidents mineurs
Suédoise.....	200 000	0,2 p. 100 en Suède
Suédoise.....	200 000	USA { 9 p. 100 sur des sujets anesthésiés 50 p. 100 sujets normaux
USA	200 000	
		Tolérance meilleure

Le dextran américain, au contraire qui, selon les spécifications des États-Unis, a un poids moléculaire moyen de 75 000, la fraction haute n'excédant pas 200 000, et la fraction basse n'étant pas inférieure à 25 000, a une action de remplissage plus passagère. Celle-ci est excellente au bout d'une heure, modérée au bout de six heures, et seulement légère au bout de 24 heures, car dès la première heure, la quantité de dextran présente dans la circulation décline rapidement (68). La préparation américaine répond, en effet, à un double souci : éviter les *réactions allergiques*, (bien que remarquablement toléré, le dextran donne naissance quelquefois à des accidents du type allergique dont la fréquence varie avec les différentes statistiques) et l'*élévation du temps de saignement*, complication qui semble liée aux dimensions moléculaires du dextran, et qui cause de nombreux échecs publiés dans la littérature médicale au cours des dernières années. (EBERT).

GRONWALL et INGELMANN ont montré que, lorsque le poids moléculaire est insuffisamment réduit par l'hydrolyse, le produit obtenu provoque des lésions rénales. Il apparaît donc comme indispensable de préparer des produits de poids

(*) Cette souche de *Leuconostoc B5. 12* est également employée dans la préparation du Dextran-suédois, celui qui est distribué en France.

moléculaire déterminé, et il reste à préciser quelles doivent être les limites inférieures et supérieures, de façon à obtenir des lots de dextran sinon constants, du moins suffisamment comparables.

C'est en 1952 et en 1953 que KABAT et BERG (140) démontrèrent que le dextran alors utilisé, était *antigénique*, et trouvèrent des anticorps précipitants dans le sérum du sujet traité. Des sérums anti-dextran furent préparés par immunisation, sérums qui mis en présence de Dextran, précipitaient d'autant plus que ce dernier contenait une plus forte proportion de fractions moléculaires d'un poids élevé. Les mêmes auteurs constatèrent également que des personnes normales, qui n'avaient reçu aucune injection de dextran pouvaient posséder, dans leur sérum, ces anticorps réagissant de façon spécifique avec le dextran. Ceci a été expliqué par la parenté immunologique existant entre le *Leuconostoc* et des germes très voisins tels que *Pneumococcus*, *Salmonella*, et d'autres vis-à-vis desquels l'organisme a pu s'immuniser. Théoriquement, les réactions allergiques devraient apparaître avec une fréquence accrue, après injection de dextran chez les sujets ayant de tels anticorps. En fait, rien de tel n'est constaté, et GRONWALL conclut d'une étude critique de ce problème, que le dextran n'est *pas antigénique*, au sens d'une sensibilisation que provoqueraient des injections répétées (96)..

Plus alarmants ont été les rapports signalant les *altérations de l'hémostase provoquées* par l'administration de dextran. C'est en 1954 que CARBONE, FURTH, SCOTT JR et CROSBY (50) injectant par voie intra-veineuse, plusieurs jours de suite, de 1 000 à 1 500 ml de dextran à six p. 100, à 11 individus normaux constatent un allongement du temps de saignement survenant, soit le premier jour après une seule transfusion de 1 500 ml, soit plus tard, jusqu'au cinquième jour après des transfusions totalisant 6 500 ml. L'administration de 1 000 ml de dextran à six p. 100 à 50 autres individus normaux, provoqua 14 fois, un allongement du temps de saignement de plus de 10 minutes, et, chez l'un d'eux, de plus de 30 minutes.

Des altérations de l'hémostase furent également signalées par JAENIKE WATERHOUSE (127), et par d'autres auteurs chez l'homme et chez l'animal. HORVATH, HAMILTON et coll. (118), par exemple, constatèrent un *allongement du temps de saignement* chez des chiens et des lapins qui avaient reçu des transfusions de dextran, tandis que l'injection de solution de gélatine, ou d'albumine à des animaux témoins, ne s'était pas accompagnée de troubles de l'hémostase.

ADELSON (3) rapporta, enfin, en 1956, que, sur 166 individus normaux qui avaient reçu une perfusion de 1 000 ml de dextran commercial, 77 (45, 7 p. 100) développèrent un *temps de saignement prolongé*. Cette action n'était pas immédiate, le maximum d'allongement du temps de saignement, se situant entre la troisième et la neuvième heure. Simultanément, étaient observés un allongement du temps de coagulation, une diminution de la formation de la thromboplastine, et

de l'utilisation *prothrombinique*, un effet fibrinoplastique, et d'autres déficiences mineures de divers facteurs de la coagulation. Il constata aussi, que plus le poids moléculaire du dextran était élevé, plus marquée était son action sur l'hémostase.

Le mécanisme pathogénique en cause est complexe. Pour ADANT (2), le dextran provoquerait une augmentation de la consommation du fibrinogène. Pour ADELSON (3), le dextran se fixerait à la surface des plaquettes sanguines, modifiant ainsi leurs qualités fonctionnelles, et empêchant leur agglutination. Il le prouve en mélangeant, *in vitro*, du dextran marqué au C_{14} avec du sang total, dans un flacon siliconé, contenant du séquestrène comme anticoagulant. Après un temps voulu d'incubation, il sépare les plaquettes, et leur fait subir des lavages répétés, sans réussir à les libérer de leur radio-activité.

Avec l'aide de la thrombo-élastographie, de NICOLAS, MAZZETTI et SOARDI (186) estiment également que, dans les défauts de coagulation déterminés par le dextran, *in vivo* et *in vitro*, les plaquettes jouent un rôle fondamental, l'altération fonctionnelle étant sans doute prévalante sur l'altération numérique.

MARMONT, PAMIERI et GIACCA (170) ont observé, avec le dextran, surtout de poids moléculaire élevé, la même thrombocytopénie de distribution qu'avec la PVP et l'héparine.

Nous retrouverons, pour le dextran quelques inconvénients mineurs déjà rencontrés avec la PVP, les gélatines et d'autres substances macromoléculaires : accélération de la sédimentation globulaire, tendance, *in vitro*, à la formation de rouleaux.

Il faut signaler avec THORSEN, que le dextran administré simultanément avec le sérum antitétanique, en diminue l'efficacité. Des doses plus importantes de sérum doivent donc être injectées chez les blessés recevant ce soluté de remplissage.

La métabolisation complète du dextran non excrété est tout à fait probable. Elle semble aboutir par hydrolyse acide à la formation de molécules d'hydrates de carbone qui n'exercent pas de pression osmotique colloïdale efficace, et sont excrétées par le rein, ou bien donnent finalement de l'anhydride carbonique qui est évacué avec les gaz de la respiration (46).

BOURILLON et STOLIAROFF (39) avaient étudié chez le chien l'élimination du dextran, et démontraient qu'une quantité variable du produit, de cinq à 50 p. 100, mais le plus souvent voisine de 30 p. 100, disparaissait de la circulation au cours de la première heure. A la septième heure, il restait environ la moitié du dextran injecté. La disparition totale du polysaccharide s'échelonnait de la 24^e à la 70^e heure. Ils concluaient que la moitié environ de la quantité injectée était éliminée par les urines. Par marquage du dextran au C_{14} , on a pu établir que le reste se dégradait, aboutissant à la formation de CO_2 . HARTMANN a ainsi pu démontrer que 4,6 p. 100 de la radioactivité absorbée se retrouvait dans l'air expiré ($C^{14}O_2$), 3,5 p. 100 dans les viscères, tandis que 65 à 70 p. 100 s'éliminaient par les reins.

Le devenir des 20 à 25 p. 100 restant n'était pas bien précisé. Mais HELLMAN et BECKER (112) ont trouvé que chez l'homme, toute radioactivité disparaissait pratiquement, en l'espace de deux semaines, dont 30 p. 100 environ, sous forme de $C^{14}O_2$.

Plusieurs auteurs ont cependant montré que le dextran pouvait se fixer temporairement dans le foie, dans la rate, le rein et les ganglions lymphatiques. La présence du dextran dans les cellules peut être due à une simple diffusion physique, que révèle l'analyse histo-chimique. WOLMAN (259) ne constata que de très légères altérations histologiques du système réticulo-endothélial de la souris après administration de dextran clinique, tandis que celle de doses importantes de dextran brut, ayant un poids moléculaire très élevé, allant jusqu'à 10 000 000, faisait apparaître de graves altérations des cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate, qui s'hypertrophiaient, prenaient un aspect vacolaire, peut-être phagocytait les grosses macromolécules. Il convient de remarquer que les doses injectées auraient correspondu, chez un homme de 80 kg, à l'administration de deux litres de solution de dextran à six p. 100 pendant sept jours consécutifs. La solution habituelle de Dextran à six p. 100 est dépourvue de toxicité.

Les effets combinés du dextran et des radiations ionisantes, ont été étudiés par BLONDAL (33) sur le rat. Cet auteur a constaté que l'administration de dextran une heure avant, ou une demi-heure après une irradiation totale de 600 r, augmente de façon significative le taux de survie, tandis qu'administré quatre heures après l'irradiation, il ne confère aucune protection, et ne diminue pas la sévérité du syndrome provoqué par l'irradiation. L'effet favorable obtenu dans la première éventualité peut être dû à une stimulation de la leucopoïèse qui réussirait à prévenir l'infection, mais cette action est peu probable, car l'administration de dextran ne modifie pas la leucopénie du syndrome de l'irradié, ni ne stimule son érythropoïèse. Le dextran pourrait avoir une action propre, encore mal définie, sur le système hématopoïétique, et certains mécanismes de la crase sanguine. Il agit aussi, sans doute, en stimulant l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales hépatospléniques, comme l'ont observé BIOZZI, HALPERN et coll. (32) chez la souris, et encore plus chez le rat.

Enfin marquons la place d'un dérivé intéressant du dextran : le sulfate de dextran, qui possède des propriétés remarquables d'anticoagulant à action héparinoïde.

Dans son travail (36), BONNEL signale qu'il existe en U. R. S. S. deux liquides de remplacement du plasma analogues au dextran : la *Polyglukine* et le *Syncol* (36). Le premier aurait une action remarquable dans le traitement du choc, mais il ferait saigner les blessures et altérerait la coagulabilité du sang. Le deuxième, n'aurait pas ces inconvénients. Il sert aussi à préparer des suspensions leucocytaires. Enfin, les chercheurs russes déclarent avoir mis au point une solution

colloïdale d'un polysaccharide de poids moléculaire élevé, appelé *A P*, sans recourir à une synthèse bactérienne.

Les substituts non colloïdaux.

Contrairement aux produits de substitution précédemment étudiés, qui tous tendent à agir sur le maintien de la masse sanguine, les succédanés non colloïdaux, agiraient d'une manière indirecte en empêchant ou en diminuant la fuite extra-vasculaire par modification, renforcement de la perméabilité capillaire.

D'autres soucis ont engagé les chercheurs dans la voie de cette étude : éliminer toute possibilité de stockage dans l'organisme transfusé, et supprimer toute possibilité d'atteinte rénale liée à l'emploi de certains colloïdes.

La notion de soluté de remplissage ne peut là intervenir.

Si le but à atteindre est le même : *traitement du choc*, les moyens, et ce qui est plus important, l'attitude thérapeutique est totalement différente.

C'est une autre façon, par action détournée d'aborder le problème, c'est d'abord une *prophylaxie* (HUGUENARD) de l'hypovolémie qu'un traitement d'urgence comme on peut réellement le demander aux produits que nous nous sommes proposé d'envisager dans ce rapport.

C'est par là même une porte ouverte sur un autre chapitre de la réanimation qui pourrait envisager bien d'autres techniques : neuroplégie, hypothermie, hibernation artificielle, hypotension contrôlée, ce n'est pas là notre objet.

Pour l'intérêt certains qu'ils représentent, faisons une place aux travaux de :

— K. LANG de Mayence (1950) qui le premier réalisa un nouveau substitut non colloïdal : le *Subsidon* ou Subsidal dont le principe actif est une substance du groupe des flavonoïdes : la rutine en solution isotonique et isoionique. Ce produit à action vitaminique P non toxique et non antigénique est en solution dans un soluté de Tyrode en Allemagne. La rutine aurait la propriété de diminuer la fragilité et la perméabilité capillaire, s'opposant ainsi au passage de liquide vasculaires vers les espaces extra-cellulaires. Elle exercerait encore un effet anti-hyaluronidasique. Cette préparation est bien tolérée.

En 1954, en France, la rutine a été utilisée dans un soluté de Ringer-Locke, et semble donner des résultats satisfaisants (HUGUENARD et BOSTEM, 121).

Il convient de poursuivre les travaux dans ce domaine avant de prendre une position quant aux indications.

— Faisons une place également aux travaux de HEYMANS et CHARLIER (114) qui, en 1953, proposèrent la *monosemicarbazone de l'adrénochrome* en solution, de même qu'à ceux de JAQUENOUD (P.) et coll., GIBERT (H.), SIMON (Et.) qui utilisent le produit sous forme *Adrénoxyl* à la dose de six à 50 mg pour 500 cm³ de

soluté glucosé ou même additionné à un flacon de sang conservé. Ce produit agirait par activité vitaminique P. Il entraîne une diminution du saignement capillaire, il agirait peut-être par l'intermédiaire du cortex surrénal (H. GIBERT).

Dans ce même cadre, nous pensons pouvoir faire rentrer l'intéressante communication que nous a fait parvenir un auteur roumain de Orasul Stalin, le Docteur DAN MOUCHA.

Pour cet auteur, le *soluté glucosé de polyélectrolytes, novocaïne et atropiné* contribue à l'harmonie neuro-humorale du malade chirurgical. Il pense pouvoir confirmer les travaux de nombreux auteurs russes, français italiens notamment.

Après avoir rendu hommage à LABORIT pour les grands espoirs qu'il offre avec l'hibernation artificielle, il peut conclure « que ces résultats observés sur de grands opérés brûlés ou traumatisés, tant au point de vue réanimation que nutrition ont été admirables, même en l'absence de perfusion de sang, plasma ou substituts ».

Solutés d'hydrolysats de protéines ; solutés d'acides aminés.

Enfin une dernière catégorie de produits sur lesquels nous ne nous arrêterons pas, et que nous n'aborderions même pas, si un certain nombre de réponses à notre enquête, ne classait délibérément ces solutés parmi les succédanés possibles des produits sanguins.

Peut-être pourrions-nous éclairer ce point particulier, imprécis pour un certain nombre d'entre nous. Nous avons proposé pour éviter l'équivoque :

Solutés de remplissage : nous venons de les étudier.

Solutés nutritifs : c'est là où nous pourrions classer des préparations aussi précieuses que les hydrolysats de protéines et les solutés d'acides aminés.

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur cette confusion souvent faite.

Jamais un litre de Trophysan glucidique ou non, ne remplacera un flacon de plasma ou un flacon de Subtosan pour maintenir un chiffre tensionnel qui s'effondre. Jamais un litre de plasma et surtout de Subtosan ou de Plasmagel ne pourra prendre la place des hydrolysats de protéines et des solutions d'acides aminés pour rééquilibrer un dénutri.

Tous ces produits sont parfaitement utilisés dans le grand cadre de la *Réanimation*, mais il y a place réservée à chacun d'eux, et superposition impossible, souvent même dangereuse.

DISCUSSION

Il serait d'un grand intérêt de comparer les uns par rapport aux autres les différents produits que nous venons d'envisager. Ce travail est délicat, pour ne pas dire impossible en ce qui concerne l'expérimentation clinique.

Aussi avons-nous estimé utile, en terminant l'étude des solutés de remplissage de rapporter l'expérimentation de laboratoire sur l'animal effectuée par deux équipes : celle du professeur VALETTE et de ses collaborateurs sur le rat, celle de P. HUGUENARD et de ses élèves qui travaillent sur le chien, mais qui donnent en outre un aperçu de leurs essais cliniques.

Nous allons exposer un bref résumé de leur expérimentation et de leurs conclusions.

Application de la perfusion vasculaire de l'intestin de rat à l'étude de la valeur de divers succédanés du plasma. VALETTE (G.), RUCART (G.) et COHEN (Y.) (244 bis).

Dans ce travail, les auteurs se proposent, après avoir indiqué rapidement les qualités que devrait présenter un bon succédané, de rechercher quel est celui, parmi les liquides de substitution du plasma, qui est le plus apte à conserver en survie, sans altération structurale, l'intestin de Rat chloralisé au cours d'une perfusion vasculaire d'une anse intestinale.

Les produits expérimentés (à la suite des travaux d'autres auteurs ayant utilisé au cours d'une expérimentation voisine : une suspension d'hématies dans du sérum physiologique gommé, une solution d'albumine ioniquement équilibrée, mélangée à du sang de rat hépariné), sont : PVP, Dextran, Soluté de Gélatine, Soluté de Tyrode et, enfin, des Solutés physiologiques additionnés de sang.

Une technique de perfusion soignée — et de nombreux détails de montage et de fonctionnement sont longuement décrits dans la communication — assure l'oxygénation, le réchauffement, l'injection sous pression, température et débit constants du perfusé en essai.

Un certain nombre de conditions sont précisées et, en particulier, la durée de la perfusion qui ne doit pas être prolongée au-delà de 30 minutes, pour ne pas altérer gravement la structure intestinale et la pression déterminée avec soin pour que n'apparaisse ni infarctus, ni œdème.

On cherche par la mesure de pH (rouge de Phénol comme indicateur) à dépister l'acidification témoin d'une anoxie.

La perfusion terminée, on recherche dans le liquide efférent la présence d'histamine qui a pu être libérée. L'intestin est immédiatement prélevé, fixé en vue d'une étude histologique.

Le critère qui a principalement guidé le choix des expérimentateurs, fut l'absence d'altération de la structure de l'intestin appréciée macroscopiquement et surtout microscopiquement, par l'histologie.

Cette étude a porté sur 60 rats.

RÉSULTATS :

Il nous semble plus démonstratif de présenter les résultats de cet intéressant travail sous forme d'un tableau récapitulatif, dont l'interprétation sera ainsi facilitée.

On ne retrouve pas dans la littérature d'indications sur les modifications de la muqueuse intestinale, même après des injections massives de succédanés du plasma.

Les expériences rapportées par VALETTE et ses collaborateurs montrent avec netteté que « les critères de pression oncotique, de viscosité et de balancement des ions sont insuffisants pour établir la valeur d'un milieu de perfusion, étant donné que la structure clinique du colloïde dispersé dans ce milieu, peut provoquer des modifications histologiques dans les vaisseaux et les tissus avoisinants ».

Ces phénomènes restent pour le moment sans explication.

Les effets sont différents et quelquefois, paradoxalement, suivant la concentration et la nature des macromolécules.

TABEAU XII

Nature de la perfusion	Libération histamine	pH de la lumière intestinale	Débit de perfusion	Aspect de l'intestin	
				Macro	Micro
Soluté de Tyrode.	o	Sans modification.	1 cl/mn	(Edème.	Edème diffus-distension des villosités ; épithélium à plateau strié conserve son intégrité.
Soluté de PVP glucosé.	o	A jeun acidification. En phase digestive: sans modification.	0,5 cl/mn	Sans modification.	Paroi fortement altérée ; désagrégation généralisée de l'épithélium qui se décolle puis se fragmente après 30 mn, trame conjonctive seule visible.
Soluté de Dextran glucosé bicarbonaté.	+	Sans modification.	0,5 cl/mn	Sans modification.	Décollement partiel de l'épithélium à plateau strié.
Soluté de Gélatine.	+	Acidification.	0,5 cl/mn	(Edème.	Edème en profondeur, décollement et destruction partielle de l'épithélium-distension de la trame de l'axe mésenchymateux.
Soluté de Tyrode (2 parties) mélangé à du sang de rat (1 partie).	o	Sans modification.	1 cl/mn	Sans modification.	Peu de modification de la muqueuse, légère contraction de la villosité.
Solutés de PVP ou de Dextran ou de Gélatine mélangé à du sang de rat (2/1).	Modifications et altérations très amoindries qu'avec les solutés seuls, mais encore très importantes.				
Sang ou hématies lavées. Hétérologues.	Expérimentation abandonnée parce que entraînant : vasoconstriction et infarctus généralisé de l'intestin.				

En élevant la concentration en gomme arabique de 7,5 p. 100 à 12 p. 100, on n'améliore pas la qualité de la perfusion par augmentation de la pression onkotique, mais on entraîne un œdème important (OHNNEL (R.), J. CELL. comp. Physiol., 1939, 13, 155).

Le Dextran libère l'histamine chez le Rat (HALPERN (B. N.) et BRIOT (M, C. R. Soc. Biol., 1952, 146, 1552).

Sans qu'apparaisse d'altération histologique des organes (EDLOND (T.) et coll., *Nature*, 1952, 170, 125).

Par contre, la PVP ne libère pas d'histamine chez le Rat et pourtant, elle provoque une altération profonde de la muqueuse intestinale.

Quant au Soluté gélatiné, il réunit le double effet d'altérer la structure histologique de l'intestin (PVP) et de libérer de l'histamine (Dextran) dans les conditions de l'expérience chez le Rat.

HARTMAN (F. W.), et BEHRMANN (V. G.), *J. A. M. A.*, 1953, 152, 1116 ne font pas état de modifications structurales, même après injection intraveineuse de doses massives des Solutés, suivant leur protocole d'expérience.

VALETTE et coll. (244 bis) ont remarqué que la muqueuse ne présente pas d'altération appréciable si on remplace in vivo, progressivement mais non totalement, le sang de l'animal en expérience, par un succédané dans une manière d'exanguino-perfusion.

Cette remarque confirme les résultats (du tableau XII) où il apparaît bien que l'addition de sang homologue aux liquides de perfusion en essai, atténue considérablement les modifications histologiques, corrigeant les effets néfastes de ces liquides.

Des essais de VALETTE et Coll. (244 bis), il ressort des renseignements tout à fait intéressants, mis en évidence par le test précis et la technique soigneuse mise en œuvre par les auteurs.

— La plupart des solutés utilisés en tant que substituts des produits sanguins sont incapables de conserver à l'intestin son *intégrité histologique*.

— L'addition aux solutés mis en expérience, de sang homologue hépariné, atténue les modifications structurales de la muqueuse intestinale.

— Ainsi (pour VALETTE et Coll.), la présence de protéines homologues est utile, car la structure et la forme de la substance macromoléculaire de différents solutés doit intervenir dans son comportement vis-à-vis de la paroi vasculaire.

Il est connu (ARMSTRONG (D.) in *Nature*, 1951, 173, 235), que le dextran de poids moléculaire inférieur à 60 000 est excrété par le rein, alors qu'une albumine de même poids ne l'est pas.

Le dextran désodé dextrosé par HUGUENARD (P.), BONAFOS (M.) et BRINDEAU (A. F.) Congrès de Lille 1958 .

Dans un premier temps, les auteurs avaient étudié chez le même animal, anesthésié de la même façon, à plusieurs jours d'intervalle ; différents solutés macromoléculaires (Subtosan, Plasmagel, Dextran sodé, Dextran désodé dextrosé), perfusés par voie veineuse, à la même température, en même quantité, à la même vitesse.

L'intérêt de ces différents solutés avait été estimé par l'exploration soigneuse de la réponse du muscle strié à la stimulation électrique.

De façon constante, le Dextran désodé dextrosé a montré qu'il respectait ou améliorait la qualité de cette réponse.

Les auteurs interprètent ce fait comme traduisant une meilleure polarisation du muscle, donc une meilleure « charge énergétique ». Ils considèrent ce phénomène comme évidemment très favorable dans la prévention et même le traitement du choc que prétendent faire (au moins provisoirement) les succédanés du plasma.

Leur étude clinique, naturellement moins précise, mais plus étendue a confirmé la supériorité du DDD.

Cette supériorité était prévisible, si l'on admet que le dextran est partiellement, sinon totalement, dépolymérisé dans l'organisme, que l'apport énergétique ainsi réalisé est enrichi par le glucose surajouté et que ce soluté ne possède pas les effets dépolarisants liés à l'ion Na⁺ (celui-ci donne, sur le moment, une meilleure remontée tensionnelle, peut-être, mais au prix d'un épuisement de la fibre vasculaire, parfois).

D'après leurs études expérimentales et cliniques, les Auteurs classent les solutés macromoléculaires actuels de la façon suivante, par ordre d'intérêt décroissant : *Dextran Désodé Dextrosé*, *Plasmagel*, *Subtosan*, *Dextran Sodé*.

Ils n'ont pas utilisé la PVP sans Na. Le Plasmagel a d'autres inconvénients pratiques (prix élevé, viscosité fonction de la température, gel instable) qui, en réalité le font mettre sur le même rang que le Subtosan ordinaire, à peine plus dépolarisant.

Il n'est peut-être pas inutile de signaler, en outre, quelques observations de BEHRMANN (U. S. A.) présentées au Congrès de Boston (1957) :

Une baisse de la résistance capillaire, une hypoprothrombinémie et une hypo-fibrinémie une thrombopénie après des injections de Dextran, de PVP, d'Esters de Pectine et de Méthyl-Cellulose. BEHRMANN n'a pas trouvé ces altérations après injection de solution saline isotonique ou de gélatine. Le mécanisme de ces troubles serait une atteinte du système réticulo endothélial un freinage de la formation des plaquettes et une rétention hépatique du produit injecté.

CONCLUSIONS

Les avantages présentés par les substituts que nous venons d'examiner sont indiscutables :

- Les facilités de stockage.
- Le prix de revient moins élevé que celui des produits sanguins.
- La stérilité des solutions.
- Leur absence de pyrogène.
- Leur caractère isotonique et isovisqueux par rapport au plasma humain.
- Leur stabilité.
- Leur conservation satisfaisante.
- La facilité de fabrication par grosses quantités.

Toutes ces caractéristiques satisfont en grande partie le programme exposé dans la recherche des normes et qualités à exiger des produits de substitution.

Un fait est à signaler qui ressort assez bien de notre enquête, c'est que chacun des utilisateurs est satisfait du ou des produits qu'il utilise : parce qu'il n'en utilise que de petites quantités et que les solutés actuellement à notre disposition ont tous des qualités certaines.

En effet, pour que les inconvénients apparaissent, il faut pouvoir réunir un très grand nombre d'observations prises dans des circonstances semblables en mettant en parallèle plusieurs produits.

La loi des grands nombres, seule, permettra de préciser la valeur d'un soluté par rapport à un autre.

Pour beaucoup d'entre nous, ce travail est impossible. Nous pensons par la masse de renseignements accumulés dans ce rapport, guider tous ceux qui nous ont demandé de les aider.

Précisons une fois encore, cependant, que le produit *idéal* est encore à découvrir et que la recherche dans ce domaine est loin d'être terminée.

Il est difficile d'établir un choix, une classification. Chacun des utilisateurs ne donnant pas la même valeur aux différents facteurs considérés. Certains attachent davantage de prix à la possibilité de métabolisation qu'à la présence de l'ion Na, d'autres au prix de revient qu'à la taille des molécules.

Dans l'état actuel des choses, trois solutés se partagent les faveurs des utilisateurs. Ce sont, par ordre d'apparition :

Subtosan — Dextran — Plasmagel.

Tous ces solutés sont ou seront bientôt utilisables sous la forme désodée. Aucun des produits actuellement connus n'est exempt de critique.

La *standardisation* de la production n'est pas rigoureuse dans chacune des catégories, parce que :

- les modalités de fabrication sont différentes,
- les matières premières peuvent ne pas être toujours absolument identiques.

Il faut voir là une des raisons qui fait que les résultats d'expérience ne sont pas toujours superposables entre les mains des différents chercheurs.

Ceci est vrai, en particulier, pour les *plasmas animaux* dont la « désépécification » plus ou moins poussée fournit tantôt un succédané pleinement efficace, mais encore fortement antigénique, tantôt une substance parfaitement inoffensive, mais dont la valeur de remplissage est de l'ordre de celle d'une solution saline.

Ceci est vrai pour le *dextran*. Le produit final obtenu est fonction de la technique de fabrication, (qualité de l'hydrolyse), fonction de la souche du microorganisme utilisé.

On peut, avec certains auteurs (PERROT) envisager non pas un dextran, mais des dextrans.

Nous avons signalé la discordance des résultats — en recherchant les accidents allergiques par exemple — entre dextran suédois et dextran américain.

Le *poids moléculaire* moyen d'un même produit peut varier d'une préparation à l'autre. Deux produits de même type, mais dont le poids moléculaire moyen serait de 30 000 pour l'un et de 80 000 pour l'autre, n'auront ni les mêmes inconvénients, ni les mêmes actions.

a) *Modalité d'action différente en fonction du P. M.*

Ainsi la PVP (Subtosan) — Les molécules de poids moléculaire de l'ordre de 20 000, rapidement excrétées par le rein, ne présenteront un intérêt qu'au tire de « véhicule-retard » agissant sur la vitesse d'élimination. Au contraire, les

molécules de l'ordre de 40 à 50 000 joueront réellement le rôle d'un soluté de remplissage.

Or l'homogénéité des molécules finalement obtenues est tout à fait relative. Dans un soluté dont le poids moléculaire moyen est de l'ordre de 35 à 40 000 par exemple, les phénomènes de dispersion autour de la taille moyenne, en cours de fabrication, font que cinq à 10 p. 100 des particules seulement possèdent réellement ce poids, celui des autres s'échelonnant entre 10 000 (et quelquefois moins) et plus de 100 000.

On sait que les molécules de faible dimension sont rapidement éliminées et ne jouent aucun rôle de remplissage. Ce rôle étant réservé aux particules de taille plus grosse dont la persistance dans la circulation est proportionnelle à la taille.

b) *Problème posé par le stockage des grosses molécules, problème de métabolisation.*

Mais le sort ultime des grosses molécules reste mystérieux et inquiétant.

La solution idéale serait que, leur mission accomplie, leur rôle de remplissage terminé, la volémie rétablie, ces molécules étrangères soient rapidement dégradées, fragmentées et éliminées dans leur totalité.

Il ne semble pas qu'il existe dans l'organisme un mécanisme capable de remplir cette fonction.

La persistance très prolongée, voire définitive, dans certains tissus et certains organes, est probable.

Même une dose modérée peut entraîner ce stockage prolongé.

Il n'est pas prouvé que ce stockage soit sans danger.

— A ce propos, le séjour prolongé de certaines molécules de PVP dans les cellules du système réticulo-endothélial, a été souvent mis en évidence : dans quelle mesure ces molécules peuvent devenir nocives ? On ne saurait se prononcer.

— Que penser alors du rôle joué par des injections massives atteignant ou même dépassant largement le litre au cours du traitement de certains chocs ?

DEXTRAN.

Une partie du *dextran* est scindée à la manière d'un sucre (on a mis en évidence dans l'air exhalé du CO₂ portant un carbone radioactif après injection de dextran marqué), mais une partie seulement. Une accumulation de ce produit est indiscutablement prouvée par certains auteurs.

GELATINES.

Il semble que les *gélatines* (GFM) se comporteront du point de vue stockage, comme beaucoup plus satisfaisantes, car susceptibles d'être dégradées scindées en acides aminés constitutifs utilisables par l'organisme, en tous cas faciles à éliminer ;

D'autres inconvénients :

- *antigénicité*,
- *altération des fonctions d'hémostase*,
- *toxicité* (certaines protéines formolées),

ont été signalées dans ces domaines, notamment avec les *plasmas d'animaux* traités au formol, avec les *dextrans*.

Indications respectives des différents produits.

Disons une fois encore la difficulté à remplacer le plasma humain thérapeutique. Insistons sur l'*incidence financière*, qui ne doit pas compter quand il s'agit de vies humaines à sauver.

Insistons sur les difficultés à assurer les besoins en produits sanguins, ce que nous avons envisagé comme une *incidence humaine*. Profitons de l'occasion offerte pour inciter tout le monde médical à collaborer à l'œuvre de propagande de la transfusion sanguine. L'équilibre est fragile entre les dons du sang et les besoins journaliers. Les stocks de plasma sont difficiles à constituer et de toute façon, ne pourraient résister qu'un temps très bref à une demande importante.

N'attachons que l'importance qu'elle mérite à la question de l'*ictère par inoculation*. Nous avons précisé les conditions favorables dans lesquelles nous nous trouvons dans notre pays. A ceux des utilisateurs qui redoutent tout de même les possibilités d'ictère, pour ceux qui n'acceptent pas les effets dépolarisants de l'ion Na^+ (et il faut reconnaître le titre élevé du plasma humain en cet ion) proposons la solution d'albumine humaine = aussi efficace que le plasma par son rôle de remplissage, sans risque ictérique par sa stérilité, très peu riche en ions sodium.

La solution concentrée d'albumine humaine est longue, délicate, coûteuse à préparer. C'est un produit qui répond à peu près à tous les besoins : mais c'est un produit humain.

Ayons foi dans la préparation du PPL de NISTCHMANN et KISTLER. Mais ce sont là des encore des dérivés de produits humains.

Mais

Ayant suffisamment souligné le mérite considérable de la transfusion sanguine, de la plasmathérapie, leur caractère irremplaçable, acceptons d'en envisager les défaillances.

Nous les avons déjà précisées. Pour ne pas y revenir, n'en retenons qu'une, la plus importante :

Les grands besoins d'une demande urgente en cas de catastrophe nationale ou de conflit armé.

Il est évident pour tout le monde que les organismes de transfusion seraient très tôt débordés.

Dans de telles circonstances, les solutés que nous venons d'étudier prendraient une place de premier ordre.

Apprenons à connaître les propriétés, les avantages et les inconvénients de chacun pour un rendement maximum de leur utilisation.

Les possibilités sont multiples, en raison de la grande variété des produits proposés.

Puisque de nombreuses inconnues persistent quant au devenir de certaines substances, évitons d'injecter des quantités massives d'un même soluté à un même sujet.

Associons plusieurs d'entre eux avec la pensée de diminuer ainsi les risques.

Continuons nos recherches comme nous l'avons déjà proposé : en cours d'hémorragie, par exemple, en attendant la réalisation de l'hémostase chirurgicale, administrons l'une ou l'autre des substances de remplissage, et dans un deuxième temps rééquilibrions notre malade à l'aide de produits sanguins convenables : sang total, globules déplasmatisés, globules lavés s'il est nécessaire.

On ne saurait envisager d'opposer produits sanguins et produits de substitution.

Il n'est pas question de supprimer la transfusion sanguine, ni de se priver des secours de la plasmathérapie, mais bien au contraire, de leur venir en aide en vue d'une défaillance possible, d'économiser le sang humain comme une valeur rare et précieuse.

Ce que nous proposons d'envisager, c'est une vaste collaboration tenant compte de tout l'éventail de nos richesses en produits sanguins et en solutés divers, que ce soit des solutés de remplissage ou des solutés de nutrition. Association qui comprendrait également les techniques particulières que nous avons citées, assurant la prophylaxie du choc, donc une économie des produits anti-choc.

Les indications respectives, si elles sont à préciser existent pour chaque élément

Ce que nous proposons, c'est un acte thérapeutique particulier, dissocié, une attitude réfléchie aboutissant en quelque sorte à une *réanimation orientée*.

Pendant longtemps, la transfusion sanguine n'existait pas, ou était pratiquement l'acte héroïque de la phase de désespoir.

Peu à peu, apparurent, dans un but de remplacement, des solutés, avec comme avant-garde, les solutés dits « physiologiques » dont nous avons rappelé la destinée.

La transfusion de sang effectuée dans des conditions convenables, fut pendant longtemps la seule thérapeutique logique et efficace de certains cas bien définis.

Toute hémorragie, toute perte de sang de quelque importance a toujours réclamé la quantité de sang compensatrice, que ce soit par le moyen du bras à

bras, ou par le système actuel, beaucoup plus aisé et plus satisfaisant, du sang conservé stabilisé.

Le sang perdu appelle inexorablement son remplacement, ou son équivalence, le plus exactement possible, le plus rapidement possible : cette loi fort répandue, et largement appliquée, a été quelquefois outre-passée, et c'est à ce propos que nous désirons donner rapidement les quelques indications suivantes.

Le sang, assez souvent considéré comme médicament-miracle par les résultats enregistrés, a vu ses indications élargies démesurément. Le cadre de la thérapeutique de ces dernières années a éclaté, surtout sous la poussée des techniques dites de « réanimation ».

L'action du thérapeute ne peut plus se limiter actuellement au geste univoque de la transfusion de sang en matière de réanimation (réanimation désignant pour nous toutes les techniques, les gestes thérapeutiques propres à conserver ou à rétablir l'harmonie physiologique, dans son sens le plus large, aussi proche que possible de la normale).

Un malade choqué, de quelque origine que soit le choc, n'a pas toujours besoin de sang total ; il peut être « concentré » et nécessiter une « dilution ». Une anémie sévère peut réclamer des globules rouges en grande quantité sans que des quantités égales de plasma soient nécessaires.

Pour certains, l'excès de sodium du plasma ou du sang conservé est une contre-indication formelle à son emploi pour une action thérapeutique correcte. Dans d'autres cas, la nécessité porte sur les facteurs de coagulation contenus dans le plasma, ou sur une fraction bien spécialisée telle que : albumine, fibrinogène, gamma-globuline, tous éléments qui existent certainement dans le flacon de sang ou de plasma habituellement distribué par les services de la transfusion, mais en quantité tellement faible que l'action recherchée est alors illusoire en dehors des produits de fractionnement eux-mêmes.

Pour d'autres encore, la plasmathérapie utilisée à des fins énergétiques est sans action ou revêt une activité retardée.

Il n'est plus possible actuellement *d'utiliser* sang total ou plasma dans tous les cas. Nous disposons d'une gamme extrêmement riche qu'il convient *d'utiliser* au mieux : sang total, culot globulaire, plasma stabilisé liquide ou desséché, plasma anti-hémophilique, albumine concentrée, fibrinogène, gamma-globuline. Nous disposons des substances dites de remplacement, et que nous avons proposé de désigner par l'expression simple de *soluté de remplissage*.

Nous disposons de substances que nous avons proposé de désigner par l'expression de *soluté de nutrition*.

Il serait vain de s'acharner à déchoquer un malade après une hémorragie importante, accusant une perte de sa masse sanguine de l'ordre de 25 à 30 p. 100 à l'aide d'un soluté de nutrition tels que : solutés d'acides aminés ou hydrolysats

de protéines, et ce, en l'absence de sang total ou d'éléments globulaires en quantité suffisante.

Il serait vain de perfuser une grosse molécule de PVP par exemple à un malade présentant un trouble de la crase sanguine avec l'espoir de favoriser la coagulation.

Il serait vain, et dangereux, de tenter « d'alimenter » pendant plusieurs semaines un malade dénutri à l'aide de perfusion de sang total répétées chaque jour.

Alors que, il semble tout à fait indiqué d'administrer du sang total, du plasma ou un soluté de remplissage pour compenser une masse sanguine qui s'effondre ou rétablir une volémie abaissée.

Il est même possible suivant le degré de l'état d'urgence, d'administrer du plasma humain conservé ou un soluté de remplissage (Plasmagel, dextran, Subtosan) en phase aiguë d'hémorragie, puis, par la suite, dans un deuxième temps, de « rattraper » le déséquilibre en globules rouges par injection de culots globulaires.

S'il apparaît une défaillance des systèmes de coagulation, c'est le plasma concentré, le fibrinogène qui seront indiqués, associés par exemple à un soluté de remplissage et un ou plusieurs culots globulaires.

Plus tard, la période de choc dissipée, c'est aux solutés de nutrition qu'il sera fait appel pendant tout le temps nécessaire pour maintenir en équilibre cet organisme incapable de régler lui-même son alimentation de la façon habituelle.

Une association large doit être réalisée de tous les produits dont nous disposons, doublée d'une adaptation stricte, réservant à chaque produit la destination qui lui convient :

c'est ce que nous avons essayé de définir par « réanimation orientée ».

D'après BONNEL, les estimations les plus récentes prévoient qu'il faudrait autant d'unités de sang que d'unités de dérivés et de succédanés pour traiter les victimes d'une catastrophe atomique, que cette catastrophe se produise dans l'utilisation pacifique de l'énergie nucléaire, comme dans l'éventualité d'une agression par engins libérant des radiations ionisantes.

Formulons l'espoir de la découverte et de la mise au point du soluté de substitution idéal répondant à tous les besoins, et apprenons, pour le moment, à réserver le sang humain en raison de sa noblesse, aux cas dans lesquels il reste absolument irremplaçable.

INDEX ALPHABÉTIQUE

— Adaekuan	726
— Adrénochrome (soluté) — Adrenoxyl —	757
— Albumine plasmétique humaine	732
— Alcool polyvinylique.....	746
— Aminokrovine	737
— Anaplasma.....	726
— B. K. 8.....	726
— Dextran	751
— Gélâtines animales.....	732
— Gélatine fluide modifiée	732
— Globine modifiée	737
— Glycérol polysuccinate de Na.	746
— Glyco-algine	738
— Gomme accacia	738
— Hémo-plasma.....	726
— Hétéro-plasma	726
— Isinglass	732
— Isoplasma.....	726
— Méthyl-cellulose.....	738
— Okra	738
— Oxypolygélâtines	732
— Pectine	738
— Plasma bovin despecifié : PBD	725
— Plasma humain desséché et concentré (PHDC).....	735
— Plasma hétérologues despecifiés (PHD).....	726
— Plasmagel	733
— Plasmonal.....	726
— Pasteurisée Plasma Protein Lösung (PPL).....	737
— Polyglukine ou Polyglucin.....	756
— Polypeptide de l'acide glutamique	746
— Polyvinylpyrrolidone	756
— Solutés d'acides aminés.....	757
— Solutés d'électrolytes	723
— Solutés glucidiques	723
— Solutés glucidiques de polyélectrolytes novocaïnés et atropinés	757
— Solutés d'hydrolysats de protéines.....	758
— Stable Plasma Protein Solution.....	737
— Subsidon, subsidal.....	757
— Syncol	756

TABLE DES MATIÈRES

I. — Présentation.	
II. — Plan de travail.	683
III. — Plasma Humain Physiologique ou Plasma humain vivant ou Plasma humain circulant	685
a) Constituants plastiques.	687
b) Constituants métaboliques.	693
IV. — Le plasma thérapeutique ou Plasma stabilisé.	694
— Les facteurs plasmatiques de la coagulation.	697
— Arguments opposés à l'emploi généralisé du PHS.	701
a) Incidence pathologique : Hépatite d'inoculation.	701
b) Incidence économique.	710
c) Incidence humaine.	709
— Intérêt et indications de la plasmathérapie.	711
a) Action sur la volémie.	711
b) Action sur l'hémostase.	713
V. — Pourquoi faut-il disposer de produits ou de solutés capables de remplacer le Plasma humain ?	715
VI. — Normes et qualités à exiger d'un substitut du plasma.	716
— Solutés de Remplissage	718
— Solutés de Nutrition.	718
VII. — Les solutés connus et utilisés comme substituts du Plasma humain	
— Classification.	721
— En guise d'historique.	722
— Solutés dits « physiologiques ».	723
— Sérums et plasmas animaux	724
— Produits de fractionnement du plasma animal.	730
— Produits de fractionnement du plasma humain.	731
— Substituts à base de colloïdes naturels.	738
— Substituts à base de colloïdes synthétiques.	745
— Substituts non colloïdaux.	756
VIII. — Discussion.	758
IX. — CONCLUSIONS	762

BIBLIOGRAPHIE

1. ABADIE. — Rapport d'expérimentation clinique, juin 1955.
2. ADANT (M.), HERMAN (K.) et WISSOCQ (P.). — Comm. V^e Congrès International de Transfusion Sanguine. *Paris*, p. 962, 1954.
3. ADELSON (E.). — Proceedings of the sixth congress of the International Society of Blood Transfusion. *Boston*, p. 275, 1956.

4. ALEXANDER (J.), MICHIE (C.), EVERETT KOOP, WILLIAM, BLACKEMOR and MARIE C. RAGNI. — Effect of Modified Fluid Gelatin on renal function. *Journal of Applied Physiol.* **5**, 10, p. 621, 1953.
5. ALBOUZE (G.). — Etude d'une nouvelle gélatine fluide modifiée comme substitut du plasma. *Thèse Paris, Ex. Sc., Edit., 1956.*
6. ALDRICH (R. A.), PERHEY (A.) et HUTCHENS (Y.). — Traitement du syndrome néphrotique chez les enfants par des solutions à 10 p. 100 de Dextran et de gélatines libres de sel. Induction de la diurèse et effet des protéines plasmatiques. *Am. J. Med.*, **17**, 1, 114, 1954.
7. ALLEN. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **76**, 145, 14^e, 1951.
8. AMBERSON (W. R.). — Blood substitutes. — *Phys. Rev.*, **12**, 48, 1937.
9. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) et SALMON (Ch.). — Incidents et accidents de la Transfusion Sanguine 1 Vol., 125 p. Masson et Cie, Edit., Paris, 1956.
10. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.). — Les hépatites par inoculation, hépatites après transfusions. *Sem. Hôp.*, **30**, 52-53, 3043-3046, 1954.
11. ARDEN (G. P.), MANDOW (G. A.) et STONEHAM (F. J. R.). — Plasmosan in the prevention and treatment of shock. *The Lancet*, **66-64**, 1099, may 1951.
12. ARDRY (R.). — *Ann. Biol. Clin.*, 7, p. 407, 1949.
13. ARDRY (R.). — Indice des perfusions de substituts de plasma sur l'exploration des protéines sériques. *Ann. Biol. Clin.*, **11**, 1-2, 1953.
14. ARDRY (R.), BOURELY (P.). — Etudes critiques de divers dosages des gélatines modifiées, utilisées comme substituts du Plasma humain. *Ann. Franc.* **13**, 675, 1955.
15. ARDRY (M. R.) et RISBEC (M^{me} O.). — Les gélatines modifiées utilisées comme substitut du plasma humain. Déterminations quantitatives. Incidence sur l'exploration des protéines sériques. *Ann. Pharm. Franc.*, **12**, 428, 1954.
16. ARDRY (R.) et STORCK (J.). — Le plasma bovin déspecifié, substitut du plasma sanguin ; détermination quantitative. *Acad. de Pharm., Séance du 5 mai 1954.*
17. ARDRY (R.) et THEILLEUX (R.). — II^e Congrès National de Transfusion Sanguine. Bordeaux 1956.
18. ARDRY (R.) et THEILLEUX (R.). — Etude expérimentale chez le chien des perfusions de gélatine modifiée. V^e Congrès International de Transfusion Sanguine. Bordeaux 1956.
19. ARDRY (R.) et THEILLEUX (R.). — Etude de l'élimination de 2 substituts du plasma sanguin, plasma hétérologue et gélatine fluide modifiée. in Communication 11^e Congrès National de Transfusion Sanguine. Bordeaux, pp. 124, avril 1956.
20. ARGE (E.). — Heparinoid and Heparin. An investigation into the anticoagulant Effect of the Dextran Sulphate Dexulate. *Acta medica Scandinavica*, Vol. **CLV**, fasc. VI, 1956.
21. ARTZ (C. P.), HOWARD (J. M.) et FRAWLEY (J. P.). — *Surgery*, **37**, 612, 1955.
22. AUFFRET (C.), NAU (A.), SALLE (J.), et VUNDEL (J.). — La gélatine fluide modifiée, nouveau succédané du Plasma sanguin. Communication au V^e Congrès International de Transfusion Sanguine. Paris, 13-19 sept. 1954.
23. AVERSWALD (W.), BRAUNSTEINER (H.) et VINAZZEPI (H.). — Les taux des protéines plasmatiques après les grandes exanguino-transfusions par substituts du plasma. *Wien. Zeits. f. Inn. Medis.*, **32**, 8, 366, 1951.
- 23 bis. BAGDASAROV (A. A.) (Moskva). — The Soviet preparation of Dextran : Polyglucin. *Commun. 7^e Congrès de la Soc. Intern. de Trans. Sang., Rome, sept. 1958.*
24. BARNARD (R. D.). — Toxicologie du Dextran. *Brit. Med. J.*, **2**, 4898, 1230-1231, 1954.
25. BASCOU. — Rapport d'expérimentation clinique.
26. BAYLISS (W. M.). — *Proc. Roy. Soc. London*, 89 B, 380, 1916.
27. BENJAMIN (H. B.), IHRIG (H. K.) et ROTH (D. A.). — *Revue Canad. Biol.*, **10**, 215, 1951.
28. BERSON (S. A.), YALOW (R. S.) et coll. — *J. Clin. Invest.*, **32**, 22, 1953.
29. BERTCHER (R.), MEYER (L. M.) et BELLAMY (J.). — Action de divers substituts du plasma sur les dimensions des érythrocytes. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **80**, 3, 508-509, juil. 1952.
30. BETHOUX (L.). — La transfusion du plasma sanguin et de produits similaires dans la pratique médicale courante. *Concours Médical*, n^o 15, 633-635, 12 avril 1947.
31. BIERME (R.). * — Action physiologique des transfusions plasmatiques. *Thèse de Doctorat Méd., Toulouse, Imp. Cléder, 1955.*
32. BIOZZI (G.), HALPERN (B. N.) et coll. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **150**, 317, 1956.
33. BLONDAL (H.). — *Brit. J. Radiol.*, **30**, 219, 1957.

34. BLOOM (W. L.). — La répartition du Dextran dans l'organisme après injection I. V. — *J. Lab. Clin. Med.*, **47**, 6, 938-949, 1956.
35. BOGOMOLOVA (L. G.). — Les solutions servant de substituts du sang. *Brit. Med. J.*, **2**, 4988, 354-355, 1956.
36. BONNEL (P. H.). — Les liquides de remplacement du plasma. *Q. S.*, **5**, IX, 303-315, 1958 et **6**, IX, 369-379, 1958 (*).
37. BOUDREAU (J.). — Plasma sanguins conservés et plasmas artificiels synthétiques dans le traitement du choc traumatique et des hémorragies. *Paris Médical*, n° 3, pp. 23-28, janvier-mars 1945.
38. BOUDREAU (J.), DELOUCHE (G.) et DE FOURMESTRAUX (J.). — Note sur l'emploi dans le traitement du choc de plasmas artificiels synthétiques. *Journal de Médecine et Chirurgie pratique*, 8^e cahier, 123-133, août 1945.
39. BOURILLON (R.) et STOLIAROFF (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, (Paris) 147-241, 1953.
40. BOVET (D.), COURVOISIER (S.) et DUCROT (R.). — Activité de la polyvinylpyrrolidone dans le choc traumatique expérimental et sur les accidents provoqués par certaines toxines microbiennes. *Académie des Sciences, séance du 9 décembre 1946*, in *Compte rendu*, 224, 70-72, 1947.
41. BOWMAN (H. W.). — Valeur clinique du Dextran comme substitut du plasma. *J. A. M. A.*, **153**, 1, 24-26, 5 septembre 1953.
42. BOYD (A. M.), FLETCHER (F.) et RATCLIFFE (A. H.). — Traitement de support par un nouveau type de Dextran. *Lancet*, **264**, 6.750, 59-63, 10 janvier 1953.
43. BRIGHTMAN (I. J.) et KORN (R. F.). — Homologue sérum jaundice in réipients of pooled plasma. *J. A. M. A.*, **135**, 268, 1947.
44. BRUNSCHWIG (A.), NICHOLS (S. B.) et BIGELOW (R.). — Intravenous Gelatin for nutritional purposes. *Surg. Gynec. et Obst.*, **82**, 25, 1946.
45. BULL (J. P.). — Plasma substitutes. Rapport aux Journées transfusionnelles de Genève, *Médecine et Hygiène*, Ed., Genève, 12-13, septembre 1953.
46. CAMPBELL (H.). — Size and shape of macromolecules in plasma expanders. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 93, 1956.
47. CAMPBELL (H.), KANE (P. O.), MUGGLETON (D. F.) and OTTEWILL (I. G.). — Studies of the excretion of Polyvinylpyrrolidone by the Normal Human Kidney. *Journal of clinical Pathology*, vol. **7**, n° 3, p. 252, august 1954.
48. CAMPBELL (D. H.), KOEFFLI (J. B.) et PAULING (L.). — La préparation et les propriétés d'une gélatine modifiée (oxypolygélatine) comme substitut oncotique de l'albumine sérique. *Texas Report Biol et Med.*, **9**, 2, 235-281, 1951.
49. CARBONE (J. V.), UZMAN (L. L.) et PLOUGH (I. C.). — Variations des protéines sériques après injection de Dextran. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **90**, 1, 68, 70, 1955.
50. CARBONE (J. V.), FURTH (F. W.), SCOTT (R.) et CROSBY (W. H.). — Un défaut de l'hémostase associé à une perfusion de dextran. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **4**, 31, 87, 84, mars 1954.
51. CARMAN (J. S.), BULTJENS (G.) and ANDREWS (E.). — Gelatin in shock. *Journ. Indian Med. Assoc.*, **16**, 415, 1947.
52. CAROLI (J.). — L'ictère du sérum homologue et la responsabilité médicale. *Concours Médical*, **1**, 19, 24, 5 janvier 1952.
53. CAZAL (P.). — La masse sanguine et sa pathologie. Troubles de la volémie et chocs. *Masson et Cie, Edit.*, Paris 1955.
54. CAZAL (P.). — Données théoriques sur la diffusion des hépatites virales par Transfusions de plasma. *Vox Sanguinis*, **5**, 1/2, 20-29, 1955.
55. CAZAL (P.) et GRAAFLAUD (R.). — L'albumine plasmatique humaine en thérapeutique. *Le Sang*, **27**, 59, 59-73, 1956.
- 55 bis. CAZAL (P.). — Faut-il utiliser du plasma animal déspecifié à la place du plasma humain? *P. M.*, **62**, 62, 1267-1268, 1954.
56. CHANUTIN (A.). — (1958). Proceedings of the sixth congress of the international Society of Blood Transfusion. *Boston, Mass.*, 3-5 sep. 1956.
57. CHENEVEAU. — Expérimentation sur le plasmagel en A. E. F., août 1958.

(*) Cet ouvrage contient des références nombreuses sur quelques-uns des problèmes soulevés dans le rapport sur les « Substituts du Plasma humain ».

58. CHINARD (F. P.). — Méthode colorimétrique pour l'estimation du P. V. P. dans le sang entier. *J. Lab. et Clin. Med.*, **39**, 4, 666-672, avril 1952.
59. CLERC (J. L.). — La polyvinylpyrrolidone ou Subtosan dans le traitement des hémorragies. *Thérapeutisch, Umschau*, 1947.
60. CROSNIER (J.). — L'alimentation intra-veineuse. *Sem. Hôp. Paris*, **32**, 35, 2029-2032, 1956.
61. DANIEL (M.). — Les hépatites de la transfusion Sanguine; contribution à l'étude de la « Pathologie de la seringue ». *Thèse de Paris*, 32 p. dactyl., 15 février 1949.
62. DASTRE et FLORESCO. — Nouvelle contribution à l'étude de l'action coagulante de la gélatine sur le sang. *Arch. de Physiol.*, **8**, 402, 1897.
- 62 bis. DASTUGUE (G.), BASTIDE (P.) et SIMON (Ét.). — A propos des phénomènes toxiques survenant au cours de transfusions de sang citraté. *Sem. des Hôp., Thérapeutique*, **34**, 3, pp. 306-316, 1953.
63. DAVIDSON (C. S.). — *Quat. Rev. Med.*, **9**, 165, 1952.
64. DEE TOURTELLOTTE (D.). — Sc. Communication to V^e congrès international de Transfusion Sanguine. *Paris 1954*.
65. DELOM et CARRIER-CLERAMBAULT. — Premiers résultats cliniques du traitement du choc par une gélatine fluide modifiée (Plasmagel). *Marseille Chirurgical*, **7**, 666, 1955.
66. DUCOS (J.) et BIERME (R.). — Activité thromboplastique du Plasma lyophilisé. *Le Sang*, communication.
67. DUCOS (J.), BIERME (R.). — La fibrinolyse et sa thérapeutique. *Le Sang. Mémoire original*. 1953.
68. EBERT (R. V.). — 1958. Proceedings of the sixth congress of the International Society of Blood Transfusion. *Boston, Mass.*, p. 270, 3-5 sep. 1956.
69. ELDER (J. D.), PARKINS (W. M.), et VARS (H. M.) (1958). — Proceedings of the sixth Congress of the international Society of Blood Transfusion. *Boston*, 3-5 sep. 1956, p. 278.
70. ELLIOTS, HURWITT. — L'utilisation de la gélatine dans un but de consolidation et d'hémostase pour la chirurgie vasculaire. *Angiology*, **4**, 5, 418-428, oct. 1953.
71. ELLIS (D.). — L'utilisation du Plasma. *Lancet*, **272**, 6959, 101-102, 1957.
72. ESTIME (J. A.). — Etude expérimentale de la gélatine Fluide Modifiée comme remplaçant du plasma sanguin dans le traitement des hémorragies aiguës. *Thèse Médecine, Paris*, 1956, *Expansion Scientifique Française Ed.*
73. EYQUEM (A.), GRABAR (P.) et PERROT (M.). — Le problème de l'antigénicité des plasmas et sérums animaux, dits déspecifiés. *Vox Sanguinis*, **4**, 1, 29-39, jan. 1954.
74. FEKETE (G.). — Le dextran succédané du plasma. *Thérapie* n° 2, 11, 1955.
- 74 bis. FEODOROV (N. A.) (Moskva). — Experimental study of Polyglucin, a Soviet analogue of dextran. *Comm.*, 7^e Congrès de la Soc. Intern. de Transf. Sang., Rome, sept. 1958.
75. FIGUEROA (L.) et LAVIERI (F. J.). — The use of pectin and other agents to prevent shock. *Surg. Gyn. and Obst.* **78**, 600, 1944.
76. FJELDBERG (N.), BASTRUP MADSEN (P.) et SONERGAARD (G.). — Œdème néphrotique traité par infusions I. V. de dextran concentré et de solution protéiniques. *Acta Med. Scand.*, **152**, 1, 39-45, 1955.
77. FLEMING (J. W.), CARGILL (W. N.) et BLOOM (W. L.). — Effets de l'administration I. V. de dextran sur la fonction rénale. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **79**, 4, 604-604, avril 1952.
78. FLEMING (J. W.) et BLOOM (W. L.). — Nouvelles observations sur l'effet hémodynamique de l'augmentation par le dextran du volume plasmatique. *J. Clin. Invest.*, **36**, 8, 1235-1238, 1957.
79. FLETCHER (A. G.), HARDY (J. D.), RIZGEL (C.) and KOOP (C. P.). — Gelatin as plasma Substitute; The effects of intravenous infusion of Gelatin on cardiac output and other aspects of the circulation of normal persons, of chronically ill patients and formal volunteers subjected to large hemorrhage. *Journ. Clin. Invest.*, **25**, 405, 1945.
80. FOX (C. L.), WINFIELD (J. M.) et SLOBODY (L. B.) et coll. — Une solution électrolytique se rapprochant des concentrations ioniques du Plasma. *J. A. M. A.*, **148**, 827-833, mars 1952.
81. GALIBOIS (P.). — Les substituts du sang. *Laval Med.*, **21**, 31, 1956.
82. GALL (E. A.), ALTEMEIER (W. A.), CHIFF (L.) et Coll. — Lésions hépatiques consécutives à l'administration I. V. de P. V. P. *Ann. J. Clin. Path.*, **23**, 12, 1187-1198, dec. 1953.
83. GARBY (L.) and GUNNAR (G.). — Theoretical considerations on the « Colloid osmotic effect » of plasma Expanders. *Acta Soc. Med. Uspall.*, **61**, 103, 30 juin 1956.
84. GARDIA, LLAURADO (J.). — Les substituts du plasma. *Lancet*, **262**, 6707, 565, 15 mars 1952.
85. GIBSON (J. C.) et EVANS (W. A.). — Clinical studies of the blood volume. I clinical application of

- a method employing the Azodye « Evans blue » and the spectrophotometer. *J. Clin. Invest.*, **16**, 301, 1937.
86. GORDON (H.), HOGE (L. J.) and LAWSON (H.). — Gelatin as a substitute for blood after experimental hemorrhage. *Amer. Journ. Med., Sci.* **204**, 4, 1942.
 87. GORET (P.), JOUBERT (L.) et GROSSET (J.). — Recherches expérimentales sur les pouvoirs « sensibilisant » et « déchainant » du plasma de bœuf « déspecifié ». *Rev. Pathol. génér.* **54**, 662, 1261-1276, 1954.
 88. GOSSET (J.). — Sur le choc traumatique. *Lyon Chirurgical*, t. **XXXIX**, n° 3, 1944.
 89. GRABAR (P.) et COGNET (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, **88**, 11, 1955.
 90. GRABAR (P.), EYQUEM (A.) et FINE (J.). — 1955, V^e congrès international de Transfusion Sanguine, 974, Paris, 13-19 sep. 1954.
 91. GRAY (I.) et PULASKI (E. J.). — Métabolisme des substituts du plasma, L'oxypolygélatine. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* **78**, 2, 421, nov. 1953.
 92. GRAY (J.), SUTER (P. K.) et PULASKI (E. J.). — Métabolisme des substituts du plasma. I. dextran. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.* **77**, 4, 625-627, août 1951.
 93. GREENMAN (L.), FERGUS (E. B.), MATEER (F. M.) et Coll. — Les variations survenant dans le sang le plasma, le sérum et l'urine à la suite d'administration de dextran hyperoncotique et iso-oncotique. *J. Apl. Physiol.*, **6**, 2, 79-82, 1953.
 94. GRENIER (J.), BOCQUIN (R.) et FLANDRE (J.). — La diurèse activée au cours des icères (action des solutions de polyvinylpyrrolidone). *Presse Médicale*, n° 15, 246, 11 mars 1950.
 95. GRIFOLS (J. A.). — 1958. Proceedings of the sixth congress of the international Society of Blood Transfusion. Boston, Mars, 255, 3-5 sep. 1936.
 96. GRONWALL (A.). — 1957. Dextran and Its use in colloidal sutfusion Solutions. Stockholm, New-York et Oxford, p. 96-97.
 97. GRONWALL (A.) et INGELMANN (B.). — Untersuchungen uber dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. *Acte physiol. Scand.*, **7**, 97, 1944.
 98. GROPPER (A. L.), COCKRELL (E. W.), RAISZ (L. G.) et POLASKI (E. J.). — A comparison of dextran and oxypolygelatin in the treatment of hémorragie hypotension. *Ann. J. Physiol.*, **169**, 749, 1952.
 99. GRUNING (W.) et WISZFIELD (H. J.). — Sur les injections I. V. d'albumine chez l'homme et spécialement sur la préparation de « Adaequam ». *Bonn Beitrage zur Klin. Chirurgie*, T. **186**, n° 4, p. 400-418, 1953.
 100. GUERIN. — Résultats de l'expérimentation du Plasmagel, août 1958.
 101. GURDAS SINGH and KARLA (S. L.). — Dextraven and intradex as plasma substitutes (Plasma volume expanders or restorers). *Ind. Journ. Med. Res.*, **44**, 2, avril 1956.
 102. HALPERN (B. N.). — Mécanisme histaminique de l'action de la PVP chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, **147**, 7-8, 643-647, avril 1953.
 103. HAMBURGER (J.), RICHET (G.) et GROSNIER (J.). — Techniques de réanimation médicale et contrôle de l'équilibre humoral. *Ed. Med. Flammarion*, Paris, 1954.
 104. HAMMARSTEN (J. F.), HELLER (B. I.) et EFFERT (R. V.). — Les effets du dextran chez les sujets normovolémiques et oliguémiques. *J. Clin. Invest.* **32**, 4, 340-344, avril 1953.
 105. HAMILTON (D. L.), GALL (E. A.), SCHIFF (K.) et Coll. — Lésions hépatiques consécutives à l'administration I. V. de PVP. *J. Lab. et Clin. Med.* **42**, 5, 812, nov. 1953.
 106. HAMILTON (A. S.), PARKIN (W. M.) et WALTZ (F.). — A comparison of ten infusion Fluids in the Treatment of Moderate and Severe Hémorrhage in animals. *Ann. J. Physiol.* **150**, 641, 1947.
 107. HANDFORD (S. W.), Mc SMYTHE (C.), GILMORE (J. P.) et Coll. — Le pectate de glycérol utilisé comme remplaçant du plasma. *J. appl. Physiol.* **7**, 5, 553-576, 1955.
 108. HAASIG (A.). — Hépatites d'inoculation après transfusion de plasma desséché, effets de l'irradiation aux rayons ultra-violetes. V^e congrès de Transfusion Sanguine, p. 702-705, 1954.
 109. HAUROWITZ (F.), TUNCA (M.) et SCHWERIN (P.). — *Biochen J.* **37**, 249, 1943.
 110. HECHT (G.) and WESE (H.). — *Munich. Med. Wchscher*, **90**, 11, 194.
 111. HECKNER (F.) et GEHLMANN (F.). — Observations cytologiques après administration de « Kollidon ». *Klin. Wschr.* **33**, 17-18, 448-449, 1955.
 112. HELLMAN (L.) et BECHER, cité par GRONWALL (A.). — 1957. dans « Dextran and its use in colloidal infusion Solutions ». Stockholm, New-York et Oxford.
 113. HENAFF (F.). — *Prod. Pharm.* **9**, 151, 1954.
 114. HEYMANS (C.) et CHARLIER (R.). — *Arch. int. Pharmacodynamie* **96**, 105, 1953.

115. HOET (J. J.), MYNORS (L. S.), COOMBS (R. R. A.) et MAYCOCK (W. d'A.). — Le plasma bovin préparé en vue de la Transfusion. *Lancet*, **264**, 6781, 326, 15 août 1953.
116. HOFFMAN (W. S.) and KOZOLL (D. D.). — The fate of intravenously injected Gelatin in Human Subjects. *Journ. Clin. Invest.*, **25**, 575, 1956.
117. HOGAN (J. J.). — The intravenous use of colloidal solutions in shock. *J. A. M. A.*, **64**, 721, 1915.
118. HORVATH (S. M.), HAMILTON (L. H.), SPORR (G. E.) et Coll. — Substituts du plasma et temps de saignement. *J. appl. Physiol.*, **7**, 6, 614-616, 1955.
119. HOWARD (J. M.), TENG (C. T.) and KENNETH LOEFFLER (R.), with the technical assistance of JOHNSEN (A.). — Studies of dextrans of various molecular sizes. *Ann. Surg.*, **143**, 369, mars 1956.
120. HUEPER (W. C.). — *Cancer* (N. Y.), **90**, 8, 1957.
121. HUGUENARD (P.) et BOSTEM (F.). — V^e congrès International de Transfusion Sanguine. p. 925, Paris, 13-19 sept. 1954.
122. INGRAHAM (R. C.), JUSTER (R.), FROER (H. F.) and PIRANI (C. L.). — Renal function following Dextran therapy of hemorrhagic shock. *9*, p. 123, juil. 1956.
123. IVY (A. C.), GREENGARD (H.), STEIN (I. F. Jr.), GRODINS (F. S.) et DUTTON (D.). — The effect of various blood substitutes in resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage. *Surg. Gynec. and Obst.*, **76**, 86, 1943.
124. JACOBSON (S. D.) et SMYTH (J. C.). — Gelatin as a substitute for plasma. Observations on its administration to human beings. *Arch. int. Med.*, **74**, 254, 1944.
125. JACQUES (A.) et HUDON (F.). — Les substituts du sang. *Union Médicale du Canada*, t. **80**, n° 3, pp. 325-328, 1951.
126. JACOBÆUS (U.). — Les effets du dextran sur la coagulation sanguine. *Acta Med. Scand.*, **157**, suppl. 322, p. 103, 1957.
127. JAENIKE (J. R.) et WATERHOUSE (C.). — *Circulation* (N. Y.), **XI**, 1, 1955.
128. JAMES (J.), GORDILLO (G.) et METCOFF (J.). — Effets de l'infusion de dextran hyperoncotique chez les enfants néphrotiques. *J. Clin. Invest.*, **33**, 10, 1346-1457, 1954.
129. JANEWAY (C. A.). — *Quart. Rev. Med.*, **9**, 153, 1952.
130. JANOTA (M.), NECHELES (H.), WESTEN (R. E.), WEISSMAN (V.) and LEVINSON (S. O.). — Gelatin infusion in hemorrhagic shock. *Exper. Med. et Surg.*, **1**, 198, 1943.
131. JAQUENOUD (P.). — Les substituts du plasma. *Cahiers Anesthes.*, **3**, 1, 43-60, 1955.
132. JENKINS (L. B.), KREDEL (F. E.) et MC CORD (W. M.). — *Arch. Surg. (Chicago)*, **72**, 612, 1956.
133. JOSSA (P.). — Substitution du dextran du plasma du donneur universel dangeureux. *Soc. Belge de Biol. séance du 17 mars 1951*, *C. R. Soc. Biol.*, **154**, 15-16, 1317, 10 oct.
134. JOUBLIN. — Des grosses molécules en chirurgie. *Progrès Médical*, n° 5, p. 95, 10 mars 1959.
135. JULLIARD (J.). — Rapport d'expertise du Plasmagel.
136. JULLIARD (J.) et PERROT (H.). — *Vie Médicale*, **37**, 1129, 1956.
137. JULLIARD (J.), PERROT (H.), ARDRY (R.), THEILLEUX, DUCHESNE, LASSNER et KERN. — Rapport d'expertise concernant le Plasmagel. 28 juillet 1955.
138. JULLIARD (J.), BONNEL (P. H.), LASSNER (J.) et HASCHER (M.). — Etude de l'emploi d'une gélatine Fluide Modifiée en Clinique humaine. *Communication Congrès International de Transfusion Sanguine. Boston U. S. a., sept. 1956*.
139. KABAT (E. A.) et BERG (D.). — *Ann. New-York Acad. Soc.*, **55**, 471, 1953.
140. KABAT (E. A.) et BERG (D.). — *J. Immunol.*, **70**, 514, 1953.
141. KABAT (E. A.), TURING (G. M.), TARROW (A. B.) etc. — Etude de la base immuno-chimique des réactions allergiques du dextran chez l'homme. *J. Clin. Invest.*, **36**, 7, 1160-1170, 1957.
142. KALRA (S. L.), BORGAR (M. D. S.) et GURDAS SINGH. — In vitro effect of a modified fluid gelatin on E. S. R. of human blood. *Ind. J. Med. Res.*, **44**, 4, 775, 1956.
143. KENDRICK (D. B. Jr.). — Results of intravenous and intraartériel administration of fluid in traumatic shock produced experimentally. *Surgery*, **6**, 520, 1939.
144. KIESE (W.), ETTER (W. B.) et HARRIS (J.). — *Surgical Forum, Philadelphia*, **6**, 91, 1955-1956.
145. KLEPPING (J.) et TANCHE (M.). — Plasma déspecifié et coagulabilité sanguine. *Presse. Med.*, **64**, 65, 1493-1494, 1956.
146. KLEINBERG (W.), REMINGTON (J. W.), EVERSOLE (W. S.), OVERMAN (R. R.) et SWINGLE. — The effectiveness of plasma gelatin and saline transfusions in preventing shock induced by leg muscle trauma and tourniquets. *Am. J. Physiol.*, **140**, 197, 1943.

147. KOECHER (P. H.), HANSEN (H. G.) et BURKERT (E.). — Etudes cliniques et expérimentales sur le substitut sanguin l'« isoplasma » préparation du plasma bovin. *Klin. Wschr.*, 13-14, 311-317, 8 avril 1954.
148. KOOP (C. E.). — Plasma substitutes. *Am. J. M. Sc.* 213, 233, 1947.
149. KOOP (C. E.), FLETCHER (A. G. J.), RIEGEL (C.) et LOCKWOOD (J. S.). — Gelatin as a Plasma substitute, a preliminary report of clinical experience. *Surgery*, 15, 839, 1944.
150. KOSTER (K. H.), SCHWARTZ (M.), SELE (V.) etc. — Les changements de volume sanguin après infusion de solution de dextran. *Lancet*, 273, 6989, 263-264, 1957.
151. LARGET (M.) et CULOT (Y.) et coll. — Essai d'emploi chez l'homme d'un plasma hétérologue désépécifié. *Prem. médical* 60, 45, 981, 28 juin 1952.
152. LAWSON (H.). — The measurement of bleeding volume in the dog for studies on blood substitutes. *Am. J. Physiol.*, 140, 420, 1943.
153. LAWSON (H.) et RHEM (W. S.). — The relative value of various fluid in replacement of blood lost by hemorrhage with special reference to the value of gelatin solutions. *Am. J. Physiol.* 140, 431, 1943.
154. LEPINE (P.) et SOMIER (R.). — Les hépatites infectieuses à virus, en techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. 1 vol., 479 p., Masson et Cie Edit., Paris, 1954.
155. LE TAC. — Etude de l'emploi du Plasmagel en clinique humaine. Rapport joint.
156. LITTLE (J. M.) and WELLS (H. S.). — Capillary Permeability to intravenously administered Gelatin. *Amer. Journ. Physiol.*, 138, 495, 1943.
157. LOEFFLER (R. K.) et SCUDLER (J.). — Excrétion et répartition du P. V. P. chez l'homme. *Am. J. Clin. Path.*, 23, 4, 311-321, avril 1957.
158. LOUBATIERES (A.). — L'hémorragie expérimentale grave, son traitement par la Transfusion d'une solution isotonique et isovisqueuse d'alcool polyvinyle. *Montpellier Médical*, n° 1, p. 49, janvier-février 1943.
159. LOUBATIERES (A.). — *Comp. rend. Soc. Biol.* 142, 1340, 1948.
160. LOUE (B.), JENKINS (M. P.), FREDERICK (E.), KREDEL (M. D.) and WILLIAM (M.), MC CORD (M. D.), CHARLESTON (S. C.). — Evaluation of Polyvinyl Pyrrolidone as a Plasma Expander. *Arch. Surg.* 72, 612, 1956.
161. LOWELL (A.), COLCHER (H.), KENDALL (F. E.), PATEK (A. J. Jr) and SEEGAL (D.). — A comparison, of the effects of high and low viscosity Gelatin after their intravenous injection in man. *Journ. Clin. Invest.*, 25, 226, 1946.
162. LUNDY (H. S.), GRAY (J. K.) et GRAIG (MCK. W.). — Dextran in supportive therapy with comments on periston and Gelatin. *Arch. Surg.*, 63, 55, 1950.
163. LUNDY (J. S.), ADMAN (R. C.) et SELDON (T. H.). — Rapport annuel pour 1950, de la section d'anesthésiologie y compris des observations et remarques concernant la Transfusion Sanguine et l'emploi des substituts du Sang. I et II. *Proc. Staff, Meet, Mayo Clin.* 60, 15, 281-296, 18 juillet 1951.
164. MC CARRY (M. D.) et DRAHEIM (J. V.). — Survie de rats ayant subi des brûlures thermiques, après perfusion de solution saline de PVP, de Dextran ou de Oxypropylglatine. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 79, 3, 346-349, mars 1952.
165. MC INTIRE (R. T.). — Les indications actuelles du sang, des dérivés du sang et des substituts du plasma. *Rev. Med. Suine Rom.* 76, 5, 454-460, 1956.
166. MC KEE (F. W.), LAYCOK (C. F.), MARTENS (T. G.) et NICHOLL (J. R.). — Hemorrhagic shocks : the relative effect of saline, washed red cells, and heparinized plasma in dogs. *Surg. Gyn. and Obst.*, 5, 509, 1944.
167. MC KENZIE and LANGLANDS (Anna C.). — Hemorrhage in association with Dextran infusion. *Scol. Med. J.*, 1, 323, 1956.
168. MANGANELLI (G.) et SAPONARO (V.). — *Prog. Med. (Napoli)*, 12, 562, 1956.
169. de MARCHI (A.) et BRONNIMANN (R.). — La thérapeutique du choc par le Subtosan. *Therapeutisch Umschau*, 3, 34-38, 1952.
170. MARMONT (A. A.), PALMIERI (A.) et GIACCA (S.). — VI^e congrès de la Société Européenne d'Hématologie. *Copenhagen, Abstract. n° 246, 26-31 août 1957.*
171. MARSHALL (L. H.) et HANNA (C. H.). — Modifications hématologiques chez les chiens normaux au cours de l'augmentation continue du volume sanguin par le Dextran. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 79, 3, 363-366, mars 1957.
172. MAURER (P. H.). — The antigenicity of polyvinylpyrrolidone. *J. Immunol.*, 77, 105, 1956.

- 173 MAURER (P. H.). — Le Dextran est antigénique pour l'homme. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* **83**, 4, 879-884, août-sept. 1953.
- 174 MAURER (P. H.) et LABOVITZ (H.). — Etudes sur l'antigénicité de la Gélatine liq. modifiée. *J. Immunol.*, **76**, 5, 335-341, 1956.
- 175 MAURER (P. H.) SRI RAM (J.) et SEYMOUR EHRENPREIS. — Modified Bovine Serum Albumine. **11**. Immunochemical Studies, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **67**, 196-212, 1957.
- 176 MAYCOCK (W. d'A.). — Homologues serum jaundice. Rapports et communications du IV^e Congrès International de Transfusion Sanguine. *Lisbonne*, 1 vol., *Expansion Scient. Franç. Edit. Paris*, 27-35, 1951.
- 177 MAYCOCK (W. d'A.). — 1958. Proceedings of the sixth congress of the International Society of Blood Transfusion. *Boston, Mass.*, p. 272, 3-5 sept. 1956.
- 178 MEIDINGER (F.). — La polyvinylpyrrolidone (P. V. P.) colloïde protecteur de synthèse in vitro et in vivo (phénomène de colloïdophylaxie). Société de Chimie Biologique, Séance du 7 janvier 1947, in *Bulletin*, t. **XXXIX**, n° 4-6, avril-juin 1947, p. 411.
- 179 MICHIE (A. J.), KOOP (C. E.), WALKER (J. M.), RAGNI (M. C.) et TRACY (J.). — Renal hemodynamics following intravenous administration of Gelatin. *J. appl. Physiol.* **4**, 677, 1952.
- 180 MICHIE (A. J.) et coll. — Effect of modified fluid gelatin on renal function. *Journal of Applied Physiology*, **5** n° 10, p. 621, avril 1953.
- 181 MOELLER (J.). — Néphrite et allergie du Dextran : étude expérimentale chez les animaux. *Klin. Wschr.*, **33**, 17-18, 437-440, 1955.
- 182 MOWRY (R. W.), LONGLEY (J. B.) et MILLICAN (R. C.). — Mise en évidence histochimique du Dextran injecté par voie I. V. dans le rein et le foie de la souris. *J. Lab. et Clin. Med.*, **39**, 2, 211-217, fev. 1952.
- 183 MUSSET (M. V.) et PERRY (W. L. M.). — An international collaborative study of Dextran Sulfate. *Bull. Org. Mond. Santé. Bull. Wld Hlth Org.*, **14** 7647-656, 1956.
- 184 NAHAS (G.) et ESTIME (J. A.). — Etude expérimentale des Gélatines fluides modifiées dans le traitement des hémorragies massives. *Revue d'Hématologie* **10**, 4, 525-732, 1955.
- 185 NECHELES (H.) et LEVISON (S. O.). — Experimental and clinical expérience with serum and plasma in the treatment of shock. *Blood Substitutes and Blood Transfusion. Ch. C. Thomas, Chicago*, 1940.
- 186 NICOLAS (D. P.), MAZZETTI (G. M.) et SOARDI (F.). — *Sang.*, 27, 708, 1956.
- 187 NITSCHMANN (Hs.), KISTLER (P.), RENFER (H. R.), HASSIG (A.) et JOSS (A.). — *Vox Sanguinis*, **1**, 183, 1956.
- 188 ODANO-EUFFERTE (M. R.). — Le plasmagel (nouveau substitut du plasma sanguin). *Thèse Bordeaux* 1957.
- 189 OHLKE (R. F.) and SCALE (J. J.). — Plasma augmenters in clinical surgery. *The Canadian Med. Assoc. Journal*, **68**, 260-261, 1953.
- 190 OLIVE (J. I.), MILLS (S. D.) et LUNDY (J. S.). — Le dextran dans le traitement de l'œdème néphro-tyque. Essai clinique. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, **28**, 7, 199-204, 8 avril 1953.
- 191 OUARV. — Rapport d'expérimentation clinique. *Juillet 1955*.
- 192 PARKINS (W. M.), PERLMUTT (J. H.) et VARS (H. M.). — Evaluation of crystalloidal Solutions in Hemorrhaged Dogs. *Am. J. Physiol.* in press.
- 193 PARKINS (W. M.), PERLMUTT (J. H.) et VARS (H. M.). — Le dextran, l'oxypolygélatine, et la gélatine liquide modifiée comme liquides de remplacement dans l'hémorragie expérimentale. *Am. J. Physiol.*, **173**, 3, 403-410, juin 1953.
- 194 PARKINS (W. M.), PERLMUTT (J. H.) et VARS (H. M.). — Modified fluid gélatin as a plasma volume expender in hemorrhagic hypotensive dogs. *Surgical Forum of the American College of Surgeons*, p. 421, 1952.
- 195 PARKINS (W. M.), KOOP (C. E.), RIEGEL (C.), VARS (H. M.) et LOCKWOOD (J. S.). — Gelatin as a Plasma Substitute with Particular Reference to Experimental Hemorrhage and Burn shock. *Ann. Surg.*, **118**, 193, 1943.
- 195 bis. PE (G. P.). — Hépatites d'inoculation, contribution à l'étude de la fréquence de l'hépatite d'inoculation après transfusion de Plasma chez l'hémophile. *Thèse de Doctorat, Paris*, 1957.
- 196 PEDERSEN (J.) et CHRISTENSEN (A.). — Le choc dans le Botulisme traité par le dextran et le sang. *Lancet*, **263**, 6734, 560-562, 2 sept. 1952.
- 197 PELLET (Cl.). — Place du Dextran en réanimation. *Journal de Médecine de Bordeaux*, **134**, 858, 1957.

198. PEREZ (J. J.) et SERGENT (C.). — Sur les propriétés antigéniques du plasma de bœufs traité par le formol et la chaleur. *C. R. Soc. de Biol.* **147**, 22-23, 1861-1864, déc. 1953.
199. PERROT (H. A.). — Les succédanés du plasma. Rapport aux Journées transfusionnelles de Genève. *Médecine et Hygiène, de. Genève*, 12-13 sept. 1953.
200. PEYRETTI (F.) et LEVI (E.). — Epatite virale post transfusionale. *Rivista di Emoterapia ed immuno-Ematologia*. Anno **11**, n° 4, 149-170, oct déc. 1955.
201. PHILLIPPS (R. A.), YEOMANS (A.), DOLE (V. P.), FARR (L. E.) et VAN SLYKE (D. D.). — Estimation of blood volume from change in blood specific gravity following a plasma infusion. *J. Clin. invest.*, **25**, 251, 1946.
202. PILETTA (P.). — Contribution à la recherche d'un test biologique de l'hépatite épidermique. *Ann. de Méd.*, **55**, 585-619, 1954.
203. PINSON. — Rapport d'expérimentation clinique. Août 1955.
204. Rapports et Communications (1955). *V^e congrès International de Transfusion Sanguine*. Paris, p. 966-969, 973, 974, 979, 984, 991, 994, 13-19 sept. 1954.
205. RAVDIN (I. S.) et FITTS (W. T. Jr.). — The Soc. called « Blood Substitutes ». *Am. J. Surg.*, **80**, 744, 1950.
206. RAVDIN (I. S.). — *J. Amer. Med. Ass.*, **150**, 10, 1952.
207. REVOL (L.), BRIZARD (Ch. P.) et ROUMIEUX. Etude statistique des icitères par hépatite post-transfusionnelle. — *V^e Congrès Int. Transf. Sang.* p. 697-702, Paris, 1954.
208. RHODE (C. M.), PARKINS (W. M.) et VARS (H. M.). — Nitrogen Balances of dogs continuously infused with 50 p. 100 glucose and protein préparations. *Am. J. Physiol.*, **159**, 415, 1949.
209. RICKETTS (C. R.). — Interaction du dextran et du fibrinogène. *Nature*, **669**, 4510, 970, juin 1952.
210. RICARD, FRANCILLON (J.) et PELLERAT (J.). — Quelques remarques sur l'usage de la solution 143 en chirurgie. Société de Chirurgie de Lyon, séance du 25 mai 1944, in *Lyon Médical* n° 46, p. 418, nov. 1944.
211. ROCHE (P.), DODELIN (R. A.) et BLOOM (W. L.). — L'effet du dextran sur la détermination des groupes sanguins et autres tests. *Blood*, **7**, 3, 373-375, mars 1952.
212. ROGERS (Ch. J.), KIMMEL (J. R.), HUTCHIN (M. E.) et HARPER (H. A.). — A hydroxyproline method of analysis for a modified gelatin in plasma and urine. *J. Biol. Chim.*, **206**, 553, 1956.
213. ROTHMAN (S.), ADELSON (E.), SCHWEBEL (E.) etc. — Absorption de dextran marqué au carbocyl C₁₄ par les plaquettes et les erythrocytes du sang humain in vivo. *Vox Sanguinis*, **2** (n. s.), 2, 104-109, 1957.
214. ROUMIEUX (V.). — L'hépatite post-transfusionnelle. *Thèse*, 26p, 1954, *Lyon Méd.*, **193**, 6, 134, 1955.
215. SAXE (L. M.) et VARS (H. M.). — Test of Pyrogenicity antigenicity and the efficacy of Ossein Gelatin Preparations in Repeated Massive Hemorrhage and-Infusion. *Am. J. M. Sc.*, **207**, 414, 1944.
216. SCOTT (C. C.), WORTH (H. M.) et ROBBINS (E. B.). — Comparative value of some blood substitutes used for treatment of experimental shock. *Arch. Surg.*, **48**, 315, 1944.
217. SCOTT (C. C.) et PYAN (J.). — Effet de l'administration I. V. de solution à 10 p. 100 de gélatine. *Am. J. Med. Sc.*, **222**, 6, 686-696, 1951.
218. SEMPLE (R. E.). — Effet de petites perfusions de diverses solutions de dextran sur des animaux normaux. *Am. J. Physiol.* **176**, 1, 113-120, janv. 1954.
- 218 bis. SERRA (G.), TUCCI (G.) (Roma). — Osservazioni cliniche sul trattamento di stati ipotensivi in chirurgia mediante una soluzione in gelatina (Plasmagel). *Commun.*, 7^e Congrès de la Soc. Intern. de Transf. Sang., Rome, sept. 1958.
219. SEYMOUR EIREN PREIS, MAURER (P. H.) and SRI RAM (J.). — Modified Bovine Serum Albumin, I. Preparation and physicochemical studies of some derivatives. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **67**, 178-195, 1957.
220. SIMON (Et.). — Contribution à l'étude des Solutés de remplissage, comme succédanés du Plasma humain. Un soluté de gélatine fluide modifié (Plasmagel) *Comm. IX^e Congrès fr. Anesthésio.*, Lille, 1958.
221. SIMON (Et.), DUCHÈNE-MARRULLIAZ (P.) et THIEBLOT (L.). — Utilisation d'une solution gélatineuse dans le maintien de la volémie en expérimentation animale. *Comm. IX^e Congrès Fr d'anesthésiologie*, Lille, mai 1958.
222. SIMON (Et.) et HASCHER (M.). — Utilisation d'un soluté de Gelatine fluide modifiée : le plasmagel en

- pratique de réanimation courante. *Communication, Congrès international de Transfusion Sanguine, Rome, sept. 1958.*
223. SIMON (S.). — Comparative studies of dextran and polyvinylpyrrolidone preparations in ischaemic rats. *Acta Physiol* **10**, 367, 1956.
 224. SMITH (R. L.). — Reported to the subcommittee on blood of the Office of Defense Mobilization. *Current Status of the FCDA Blood Program, february 1957.*
 225. SQUIRE (J. R.), MAYCOK (W. d'A.) et RICKETTS (C. R.). — (1955. Dextran. Its properties and use in Medicine, Oxford (England) et Springfield, III (U. S. A.), p. 57.
 226. STERN (K.), SABET (L.) et GLEASON (M.). — *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **2**, 150, 1956.
 227. STOKES (J. Jr) et SMOLENS (J.). — The control of serum hepatitis *V^e Congrès Inter. de Transf. Sang.*, p. 686-691, Paris, 1954.
 228. STORCK (J.). — Contribution à l'étude des protéines plasmatiques traitées par la formaldéhyde et la chaleur. *Thèse pour le grade de Dr en Pharmacie de l'Université de Paris*, 1954.
 229. STORMONT (J.). — Etat de la question des « substituts » du sang. *J. A. M. A.*, **147**, 658-6 60, 13 oct. 1951.
 230. STRUMIA (M. M.), CHORNOCK (F. W.), BLAKE (A. D.) et KERR (W. G.). — *Amer. J. med. Sci.*, **209**, 436, 1495.
 231. Succédanés du plasma humain (I, et II). *Rapports et Communications, Journées Transfusionnelles, Genève, 12-13, sept. 1953.*
 232. SURGENOR (D. M.). — *Quart. Rev. Med.*, **9**, 145, 1952.
 233. SWANK (R. L.) et ESCOBAR (A.). — Effets des injections de dextran sur la viscosité sanguine chez le chien. *J. Applied. Physiol.* **10**, **1**, 45-50, 1957.
 234. SWINGLE (W. W.), FEDOR (E. J.), BEN (M.) etc. — Protection contre le dextran, par des solutions aqueuses, alcoolisées, de cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, **84**, **1**, 63-65, oct. 1953.
 235. SWINGLE (W. W.), KLEINBERG (W.) et HAYS (H. W.). — A study of gelatin and saline as plasma substitutes. *Am. J. Physiol.*, **141**, 329, 1944.
 236. TAKAYAMA (T.). — (1958). Proceedings of the sixth Congress of the International Society of Blood Transfusion. *Boston, Mass.*, p. 287, 3-5 sept. 1956.
 237. TAKAYAMA (T.). — *J. int. Coll. Surg.*, **27**, 557, 1957.
 238. TAYLOR (N. B.) et WATER (E. T.). — Isinglass as a transfusion fluid in hemorrhage. *Canad. Med. Assoc. J.*, **44**, 547, 1941.
 239. TERRY (R.), YUILLE (O. L.) et coll. — Le métabolisme du dextran (un substitut du plasma). *J. Lab. et Clin. Med.* **42**, **1**, 6-15 juil. 1953.
 240. THEILLEUX (R.). — *Rev. Cps. tel. Armée*, Paris, **3**, 110, 1955.
 241. THROWER (R.), CAMPBELL (H.). — Le Plasmosan substitut synthétique du plasma. *Lancet*, 260, 1096, 1951.
 242. TOWERS (R. P.). — *J. Clin. Path.* **10**, 175, 1957.
 243. TREMOLIÈRES (J.), MOSSE (A.). — L'alimentation parentérale, indications, réalisations. *La vie Médicale*, p. 1111-1118, sept. 1956.
 244. TYRON (P. F.) et BLOOM (W. L.). — L'hydrodextran : préparation et étude du taux sanguin et de la rapidité d'excrétion. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, **84**, **2**, 463-467, nov. 1953.
 - 244 bis. VALETTE (G.), RUCAT (G.) et COHEN (V.). — Application de la perfusion vasculaire de l'intestin de rat à l'étude de la valeur de divers succédanés du plasma. *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, vol. CIX, fasc. III-IV, pp. 354-368, 1957.
 245. VANDER BROEK (M. J.), LYSTER (S. C.), GRAHAM (B. E.), POMEROY (N. E.) et CARTLAND (C. F.). — Intravenously administered Gelatin as a toxicity study. *J. Lab. et Clin. Med.*, **32**, 1115, 1947.
 246. VICKERY (A. L.). — Le déclin du dextran dans les tissus chez les grands blessés, étude de localisation histologique dans les tissus des blessés de guerre de Corée. *Am. J. Path.* **32**, **2**, 161-178, 1956.
 247. WALLACE (J.). — Homologous serum jaundice. *V^e Congrès de Transfusion Sanguine*, p. 692-696 Paris, 1954.
 248. WASSERMANN (K.) et MAYERSON (H. S.). — Études sur le plasma, la lymphe et l'urine après perfusion de dextran. *Am. J. Physiol.*, **171**, **1**, 233-237, oct. 1952.
 249. WATERHOUSE (C.), KEUTMANN (E. H.) et FENNINGER (L. D.). — *J. Clin. Invest.*, **32**, 964, 1953.
 250. WATERS (E. T.). — A comparison of Isinglass and gelatin as Blood Substitutes. *Canad. M. A. S.*, **45**, 395, 1941.

251. WAUD (R. A.). — Blood and hemodynamic changes in dogs following hemorrhagic hypotension and its treatment with Dextran. *Journ. Pharm. Exper. Ther.*, **119**, 85, 1957.
252. WEIKEL (J. H.) and LEHMAN M. LUSKY. — Pharmacology of the réticulo-endothelial system. I. Blockade by Polyvinylpyrrolidone (PVP) as measured with radio-chromie Phosphate in the rabbit. *Journ. Pharm. Exper. Ther.*, **118**, 148 1956.
253. WEIL (P.) et BALDREY (R.). — Les substituts du sang. Avantages et limites de leur utilisation dans le traitement du shock hémorragique. *Rev. Belge, Path. Med. Exp.* **24**, 586, 1955.
254. WIGGERS (C. J.). — *Physiology of shock*. p. 137, Commonwealth Fund, New-York, 1950.
255. WILHAM (C. A.), ALEXANDER (B. H.) et JEANES (A.). — Hétérogénéité des préparations de dextran. *Ach. Biochim. Biopyps.*, **59**, 1, 61-75, 1955.
256. WILLENEGGER (H.). — La valeur du Périson et du Macrodex comme succédanés du plasma. *4^e Congrès Intern. de T. S., Lisbonne*, p. 717, 1951.
257. WILLIAM, PARKINS, JOSEPH (H.), PERLMUTT and HARRY M. VARS. — Dextran, Oxypolygelatin and Modified Fluid Gelatin as replacement Fluids in Experimental Hemorrhage. *The American Journal of Physiology*, vol. **173**, n° 3, june 1953.
258. WILLIAM (M.), PARKINS, PERLMUTT (J. H.) and HARRY M. VARS. — Shock modified fluid gelatin as a plasma volume expander in hemorrhagic hypotensive dogs. *Surgical Forum of the American College of Surgeons*, published by W. B. Saunders Company, 1952.
259. WOLMAN (M.). — *Arch. Path. (Chicago)*, 62, 49, 1957.
260. WORMALL. — Non antigenicity of gelatin, *Nature, London*, 142, 322, 1944.
-

COMMUNICATIONS

INTÉRÊT DES SOLUTIONS D'ALBUMINE PLASMATIQUE HUMAINE EN RÉANIMATION

PAR

J. du CAILAR, P. IZARN, M. VERNETTE-DURAND et J. RIOUX (*)

(Montpellier).

Il peut paraître *a priori* déplacé de présenter au cours de cette séance de travail réservée aux substituts du plasma une communication sur l'albumine plasmatique humaine (A. P. H.) considérée habituellement comme un dérivé du plasma. En réalité nous pensons avec notre maître P. CAZAL, qu'en réanimation l'A. P. H. peut être utilement substituée au plasma dans certains cas. Ce point de vue que nous développerons, légitime donc la présente étude qui se propose de rappeler les propriétés des solutions d'albumine plasmatique humaine, d'en préciser leur valeur par rapport au plasma et d'en définir les indications en réanimation.

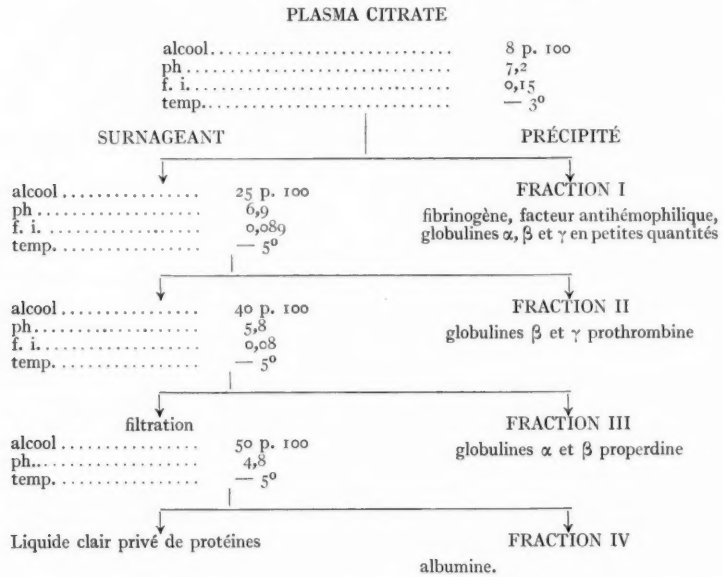
I. — Origine et préparation de l'A. P. H.

L'A. P. H. est préparée actuellement en France par plusieurs centres de transfusion sanguine à partir du fractionnement des protéines du plasma. Les procédés de fractionnement des protéines plasmatiques sont dérivés de la méthode de COHN : celle-ci consiste à provoquer la précipitation des protéines du plasma par l'alcool éthylique ; afin d'éviter la dénaturation des protéines par l'alcool il faut opérer à des températures voisines de 0°. En faisant varier la concentration en alcool, le pH par l'acide citrique et la force ionique du plasma, on arrive à séparer les protéines en diverses fractions. La méthode mise au point au centre de transfusion de Montpellier est inspirée de celle de MASTENBROCK qui est utilisée au laboratoire central de transfusion sanguine d'Amsterdam. La fraction II obtenue par ce procédé correspond à la fraction II-III de COHN et la fraction IV à la

(*) Adresse : J. DU CAILAR, La Jalade, avenue Bertin Sans, Montpellier, Hérault.

fraction V de COHN. La matière première est le plasma humain obtenu par centrifugation du sang prélevé sur une solution A. C. D. apyrogène : les opérations qui aboutissent à l'isolement des fractions brutes sont résumées dans le tableau I ; chacune de ces fractions est un mélange de plusieurs familles de protéines ; un sous-fractionnement est donc nécessaire pour obtenir un produit pur ; le degré de pureté de celui-ci est contrôlé par électrophorèse.

TABLEAU I
*Le fractionnement des protéines plasmatiques
au centre de transfusion sanguine de Montpellier.*



La fraction I contient le fibrinogène et le facteur anti-hémophilique. La purification de la fraction II permet de séparer trois sous-fractions :

- la fraction II A qui contient la prothrombine ;
- la fraction II B qui est constituée surtout de globuline α ;
- la fraction II C dont on extrait les globulines γ .

La fraction III constituée par des globulines α et β est actuellement inutilisée ; il est possible qu'à l'avenir on s'efforce d'en extraire la « properdine » ce facteur de résistance à l'infection récemment découvert.

L'albumine est extraite de la fraction IV ; ; elle doit être purifiée pour éliminer les globulines α et les substances lyrogéniques par précipitation à l'alcool et filtration sur filtre Seitz. Le précipité obtenu est lyophilisé pour éliminer l'alcool puis redissout dans une solution de mandelate de sodium à 6,08 p. 100 qui agit comme stabilisateur : cette solution est chauffée à 60° pendant 10 heures ce qui entraîne l'inactivation du virus de l'hépatite épidémique.

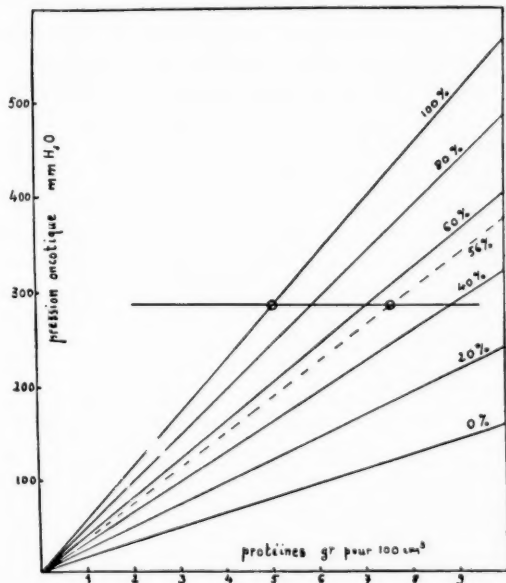


FIG. I.

Action oncotique de solutions d'albumine et de globulines en fonction de la concentration en protéines (en abscisses) et du pourcentage d'albumine (indiqué sur chaque ligne). On voit que la pression oncotique du plasma normal (concentration 7,2 56 p. 100 d'albumine) est égale à la pression oncotique d'une solution d'albumine pure à cinq p. 100. (d'après P. CAZAL).

L'albumine est présentée en solution dans des flacons de 100 ml à une concentration de 20 p. 100 ; 100 ml contiennent 20 g d'albumine ; cette solution est de coloration brune. Chaque lot est testé avant son emploi quant à sa stérilité, à sa non toxicité et à l'absence de pyrogènes.

II. — Propriétés de l'A. P. H.

L'A. P. H. tire ses indications thérapeutiques de ses propriétés physico-chimiques dont la plus importante est son action osmotique.

— *La pression osmotique* : de la solution d'albumine préparée est très forte. En effet trois fois plus concentrée en protéines que le plasma, elle contient 200 g d'albumine p. 1000 ml contre 70 à 75 g de protéines pour le plasma. De plus, on le sait, la pression osmotique de l'albumine est plus forte que celle des globulines. Dans le plasma normal 80 p. 100 de cette pression revient à l'albumine. *Il est démontré que 20 à 25 g d'albumine équivalent osmotiquement à 400 et 500 ml de plasma* (fig. 1). D'où l'intérêt majeur du pouvoir osmotique des solutions d'A. P. H.

— *La viscosité* des solutions d'albumine est inférieure à concentrations protéiniques égales à celle du plasma. La viscosité normale du sang veineux (4,5 à 5) correspond à la viscosité d'une solution d'albumine à 23 p. 100. Cette faible viscosité contraste avec la forte pression osmotique et facilite l'administration intra-veineuse des solutions d'albumine.

— *La teneur en électrolytes*, fait important à souligner, est faible ; elle permet un apport protéinique massif sans surcharge ionique. Le principal électrolyte est le sodium dû essentiellement au mandelate de sodium qui assure une stabilisation efficace de la solution et à la soude qui lui est rajoutée pour la neutraliser. *La concentration sodée est cependant bien inférieure à celle constatée dans le plasma puisque le taux de sodium par gramme d'albumine varie entre neuf et 32 mg contre 65 mg dans le plasma normal.*

III. — Action physiologique de l'albumine injectée dans le sang.

Deux effets dominent l'action physiologique de l'albumine :

— l'effet d'expansion plasmatique,

— l'effet de nutrition protéinique.

— *L'effet d'expansion plasmatique* résulte de la forte pression osmotique de l'albumine qui entraîne un passage de liquide interstitiel dans le système circulatoire. Comme nous l'avons vu 25 g d'albumine égalent osmotiquement 500 ml de plasma ; on peut donc prévoir théoriquement pour chaque gramme d'albumine injectée une expansion plasmatique de 20 ml. En pratique les chiffres constatés sont un peu inférieurs aux prévisions théoriques : de 14 ml (STEAD et coll.) 17,4 (HOORWEG). Cette discordance s'explique par le passage d'une partie de l'albumine dans la lymphe, le liquide interstitiel et parfois dans les urines (GIMBEL et RIEGEL, 1949). L'expansion plasmatique réelle constatée est cependant toujours supérieure et plus durable que celle constatée avec l'injection d'une quantité osmotiquement équivalente de plasma.

Dans deux cas nous avons pu nous mêmes contrôler cet effet d'expansion plasmatique chez deux malades qui ont reçu comme préparation à l'acte opératoire en raison de leur état général médiocre 40 g d'albumine.

Observation I : Service de Gynécologie. Le 2-5-58. M^{me} R. J. 50 ans. Epithélioma gastrique. Injection de 200 cm³ d'A. P. H.

	Avant albumine	Après albumine
Hématocrite.....	41	37
Volémie.....	3 200 ml	3 600 ml

Observation II : Service de Gynécologie. Le 6-5-58. M^{me} D. A. 45 ans. Lithiase cholédocienne. Injection de 200 cm³ d'A. P. H.

	Avant albumine	Après albumine
Hématocrite.....	42	39
Volémie.....	4 800 ml	5 800 ml

— *L'effet de nutrition protéinique*, est la seconde action remarquable des injections d'albumine. Rappelons qu'à l'état physiologique l'albumine dont la synthèse est effectuée par le foie est utilisée par les tissus pour faire leurs propres protéines. D'où l'intérêt majeur de nutrition protéinique de l'albumine en particulier chez les insuffisants hépatiques et les cirrhotiques dont le foie est incapable de synthétiser l'albumine à partir des acides aminés apportés par l'alimentation ou même par voie veineuse. Cet effet de nutrition protéinique de l'albumine se traduit par une positivisation des bilans azotés. L'expérimentation a montré la possibilité de maintenir une nutrition protéinique correcte grâce à la seule albumine (ECKARDT et coll. 1948, STATE et coll. 1951, HARTMAN 1952). En effet la haute concentration des solutions d'albumine permet l'injection par voie veineuse de la ration protéinique nécessaire à l'alimentation sans risquer la surcharge circulatoire et les désordres électrolytiques qu'entraîneraient le plasma. Les besoins protéiniques totaux de l'ordre de un à deux g par kg. de poids et par jour soit 100 g d'albumine seront couverts intégralement par l'injection de 400 à 500 ml de solution concentrée à 25 ou 20 p. 100. En pratique, pour peu que l'alimentation apporte quelques protéines, l'injection d'albumine en quantité plus réduite suffit à positiver les bilans azotés même s'il existe des déperditions protéiniques pathologiques (ascites, néphroses, etc) (JANEWAY et coll. 1947). Cette thérapeutique permet donc une recharge protéinique tissulaire et une élévation du taux d'albumine plasmatique (CAZAL et coll. 1956).

L'action des injections d'albumine sur la diurèse est complexe. Il semble qu'elle diffère avec les sujets normaux (action antidiurétique, PETERDORF et WELT 1953, par suite de l'expansion plasmatique qui retient l'eau) et avec les sujets

pathologiques (action diurétique manifeste dans les cas d'hypoalbuminémie avec œdèmes par rétablissement du volume plasmatique).

IV. — Indication des solutions d'albumine en réanimation :

Ces indications relèvent essentiellement de l'effet d'expansion plasmatique et de l'effet de nutrition protéinique.

Bénéficieront donc des solutions d'albumine :

A. LES HYPOPROTEINEMIES AIGUES qui correspondent à tous les états de choc hypovolémiques qu'ils soient dus à une perte de sang (hémorragie) ou de plasma (choc traumatique, choc opératoire, brûlures, occlusion intestinale. etc.). Dans le premier cas l'albumine agit comme succédané du sang. Dans le deuxième elle agit comme le plasma en provoquant une expansion plasmatique et en s'opposant à la fuite des liquides hors des vaisseaux. *Mais elle possède ici sur lui des avantages incontestables :*

- Faible volume pour pouvoir équivalent, (100 ml d'A. P.H. à 20 p. 100 = 50 ml de plasma)
- Injection plus facile et plus rapide.
- Faible apport d'électrolytes, en particulier peu de sodium dont le rôle néfaste en réanimation est actuellement bien connu.
- Possibilité sans inflation liquidienne en raison du faible volume de compléter son administration par des solutés énergétiques immédiatement utilisables (glucosé en solution hypertoniques + insuline + potassium).
- Pas de risque d'inoculation du virus de l'hépatite épidémique.

B. LES HYPOPROTEINEMIES CHRONIQUES ET LES SYNDROMES DE CARENCE PROTEINIQUE GRAVE :

Du point de vue qui nous intéresse, ces indications se rencontrent essentiellement dans les périodes pré- ou post-opératoires soit chez des sujets cirrhotiques justiciables d'une intervention chirurgicale, soit chez les sujets sous alimentés :

Chez les cirrhotiques : qui peuvent relever de la chirurgie soit pour une affection aiguë intercurrente soit pour un syndrome d'hypertension portale avec hémorragie et ascite indiquant une dérivation porto-cave, l'A. P. H. paraît particulièrement indiquée tant pour son pouvoir nutritif que pour son pouvoir osmotique. A ce dernier effet se rattache également l'indication plus discutable de l'albumine dans les ascites d'hypertension portale pure non cirrhotiques.

De nombreux auteurs depuis JANEWAY, THORN etc. ont montré l'action heureuse des injections d'A. P. H. sur les œdèmes, la diurèse et la nutrition générale des hépatiques, en particulier des cirrhotiques. Cette action se fait en deux temps : (fig. 2).

— au début l'A. P. H. injectée diffuse hors du torrent circulatoire dans le liquide d'ascite en particulier (PATEK et coll.) et dans les tissus. D'où action osmo-

tique faible et protéinémie inchangée (vérification au moyen d'albumine marquée par l'iode radio actif (BAUER et coll.).

— Une certaine durée du traitement entraîne une charge protéinémique tissulaire (notion d'hyperperméabilité à l'albumine des endothéliums carencés, KARK) qui permet dans un deuxième temps à l'albumine de persister dans le com-

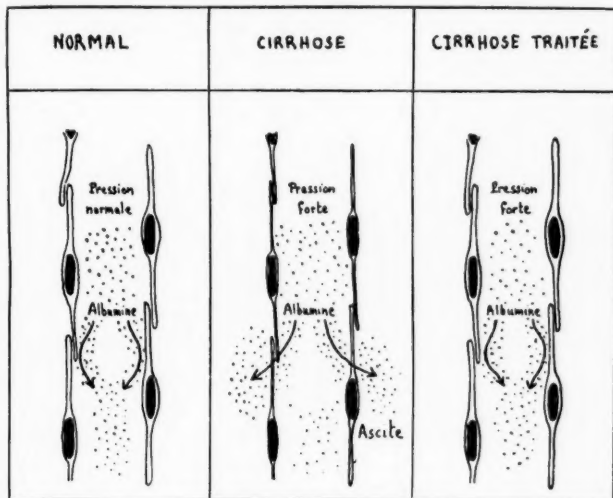


FIG. II.

Action des injections d'albumine sur l'ascite des cirrhotiques (d'après KARK 1951). Dans la cirrhose, l'albumine traverse les endothéliums dont les réserves protéiniques sont insuffisantes. Lorsque ces réserves ont été reconstituées par l'apport d'albumine (à droite), celle-ci demeure dans le sang circulant malgré la forte pression hydrostatique.

partiment vasculaire d'où action osmotique (résorption de l'ascite et des œdèmes) et ascension de la protéinémie. Le délai d'action du traitement est proportionnel à l'intensité de la carence protéinémique tissulaire. Dans les cas moyens et pour une injection quotidienne de 40 à 50 g d'albumine il est d'une dizaine de jours (Post et coll.).

Les cas que nous rencontrons habituellement en chirurgie sont de bons cas et répondent rapidement à la thérapeutique. Par contre comme en témoigne une de nos observations (obs. n° 9), les états cirrhotiques graves médicaux peuvent être rebelles à cette thérapeutique. Le traitement commencera plusieurs jours avant l'opération et sera poursuivi dans les suites apportant un bénéfice que seule ici l'A. P. H. peut rendre. La surveillance du traitement par l'électrophorèse du

plasma (degré de l'hypoalbuminose et de l'hypergamma-globulinémie) guidera la posologie.

Chez les sujets sous-alimentés : que l'on rencontre surtout dans la chirurgie œsophagienne et gastrique mais aussi dans la chirurgie des tumeurs du larynx, de la bouche et de la face, les solutions d'A. P. H. sont particulièrement indiquées pour leur pouvoir de nutrition protéinique. Elles agissent plus rapidement que les hydrolysats de protéine. Mais il s'agit ici de malades également deshydratés auxquels il faudra apporter en même temps de l'eau, du sucre, des électrolytes (surtout du potassium) et des globules lorsque l'effet de dilution plasmatique entraîné par l'albumine aura fait apparaître l'anémie souvent masquée au départ par une hémococoncentration.

C : INDICATIONS SPECIALES

Les œdèmes cérébraux :

L'effet osmotique de l'A. P. H. doit faire élargir ses indications dans le traitement de l'œdème cérébral. Les travaux de SELDON et coll. 1949, COLE 1952, DAVIS et coll. 1953, montrent bien les possibilités de cette thérapeutique en cas d'œdème cérébral post-anoxique (accident de l'anesthésie, arrêt cardiaque, intoxication barbiturique). Le cas de COLE est particulièrement démonstratif : arrêt cardiaque au cours d'une cure opératoire de hernie chez un homme de 21 ans, massage cardiaque pendant cinq minutes, asystolie pendant onze minutes suivie d'œdème pulmonaire et cérébral avec coma et convulsions ; échec du glucose hypertonique intra-veineux. mais action spectaculaire de 25 g d'albumine (100 ml) ; ce même traitement a dû être répété avec succès devant la reprise des signes. Il s'agit là d'un drainage de l'œdème cérébral par l'hypertonie osmotique sanguine : l'avantage de l'albumine sur le glucose ou les sels en solution hypertonique est qu'elle demeure plus longtemps dans la circulation.

Nous signalerons également une indication très particulière de l'A. P. H. dans les *pancréatites hémorragiques aiguës* KENWELL et WELS 1953 — où elle influencerait favorablement l'évolution en apportant un facteur antitryptique capable d'inhiber la *conversion du trypsinogène en trypsine* telle qu'on l'observe dans cette maladie.

Rappelons enfin que STATE et coll. 1951 ont proposé de *remplacer chez les cardiaques la transfusion de sang par la transfusion de globules mis en suspension dans l'albumine concentrée* de façon à éviter une surcharge hydrique et électrolytique.

ETUDE CLINIQUE

Notre expérience de l'albuminothérapie dans le traitement du choc traumatique et des brûlés est restreinte car n'étant pas rattachés à des services chirur-

gicaux d'urgence nous n'en avons pas rencontré d'indications. De plus pour des raisons matérielles, nous avons jusqu'à maintenant limité l'emploi de l'A. P. H. à ses propres indications indiscutables. Les observations que nous pouvons présenter concernent donc essentiellement des indications de l'A. P. H. au cours de traitement :

- de grands syndromes de dénutrition ;
- d'états cirrhotiques ;
- d'états ascitiques par hypertension portale, chez des sujets que nous avons eu à traiter avant ou après une intervention chirurgicale.

Observation n° 3.

M^{me} M. J., âgée de 60 ans, d'état général très médiocre est opérée en août 1957 à la clinique Clémentville pour épithélioma gastrique (P^r E. NÉGRE). Une gastrectomie est pratiquée. Au cours de l'intervention on constate un foie petit, dur, d'aspect cirrhotique. Les suites opératoires sont normales mais vers le dixième jour on note l'apparition par l'orifice du trajet du drain d'un liquide ascitique qui atteint plusieurs litres par jour. Les différents examens pratiqués à ce stade confirment l'hypoprotéinémie, l'hypoalbuminose et l'état cirrhotique :

Examens du 29-8-57.

Protéines totales = 60 g p. 1 000 ml

Électrophorèse : Albumine 44 p. 100, α_1 = 5. p. 100, α_2 = 12 p. 100, β = 14 p. 100 et γ = 25 p. 100.

On administre en trois jours 60 g d'albumine qui entraînent l'assèchement de l'écoulement ascitique. La malade quitte la clinique en bon état.

Observation n° 4.

M. B., âgé de 27 ans a subi il y a dix ans une splenectomie pour syndrome de Banti. Il revient le 4-1-1958 (clinique Clémentville) avec des hématomésos très importantes impossibles à contrôler par le traitement médical habituel qui remonte l'état général mais n'arrête pas l'hémorragie dont l'origine est précisée par contrôle radiographique : varices œsophagiennes par hypertension portale sans ascite. Une intervention chirurgicale (P^r NÉGRE) qui se propose de réaliser une dérivation porto-cave se limite devant les difficultés techniques et l'état général à une ligature de la veine coronaire stomacique, à la mise en place d'une sonde œsophagienne de Blackmore et à une biopsie hépatique dont l'examen histologique confirme l'état cirrhotique, contrôlé macroscopiquement. On complète le traitement chirurgical par l'injection de fibrinogène. L'hémorragie est ainsi arrêtée (la sonde œsophagienne est laissée en place 12 jours). Mais on note l'apparition d'une énorme ascite que l'on ponctionne tous les deux jours (cinq à sept litres à chaque ponction). On décide une réintervention pour tenter une dérivation porto-cave indirecte (avec le système mésentérique). Mais l'œdème des mésentériques, une circulation collatérale intense, la thrombose des gros troncs vasculaires rendent impossibles toute action chirurgicale. L'intervention est bien supportée mais dans les suites réapparaît rapidement l'ascite que l'on ponctionne à nouveau régulièrement tous les deux jours. Des examens pratiqués confirment le 31-1-58 un état d'hypoalbuminémie intense :

Protéines totales = 65 g p. 1 000 ml.

Electrophorèse du plasma : Albumine = 32 p. 100 α_1 = 4 p. 100 — α_2 = 13 p. 100 β = 17 p. 100 γ = 11 p. 100.

C'est à ce stade que nous prescrivons l'albumine dont l'injection de 100 g entraîne en 48 heures l'assèchement de l'ascite.

Le malade sort le 13-2-58 sans hémorragie et sans ascite. On prescrit des injections d'albumine à domicile et un traitement au Cortancyl. Revu deux mois après ce malade est en excellent état sans ascite et sans hémorragie.

Observation n° 5.

M. B., âgé de 45 ans présente un syndrome de Banti avec hémorragie. Le 25-3-58 on réalise (Pr MARCHAL) une anastomose spléno-rénale dans de bonnes conditions. Les suites opératoires sont simples. Mais apparition vers le septième jour d'une ascite importante avec chute consi-

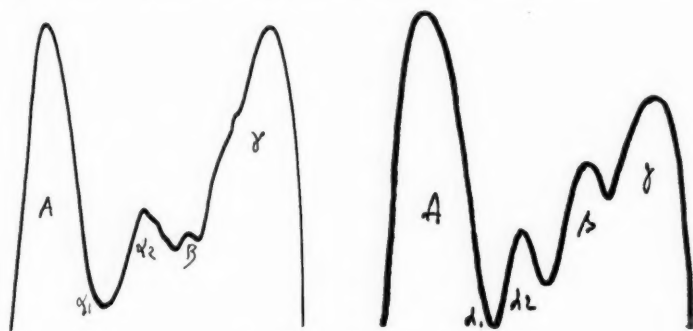


FIG. III. — Observation n° 6.

Evolution de l'électrophorégramme du sérum sous traitement à l'albumine.

A gauche : électrophorégramme du 3-4-58 : albumine : 32,3 p. 100.

Globuline : α_1 : 2,2 p. 100, α_2 : 10,4 p. 100 β : 20,6 p. 100, γ : 34,5 p. 100.

A droite : électrophorégramme du 9-5-58 après injection de 160 g d'albumine : Albumine 45 p. 100. Globulines : α_1 : 1 p. 100, α_2 : 7 p. 100, β : 16 p. 100, γ : 31 p. 100.

dérable du taux des protéines qui de 70 g p. 100 le 10-3-58 tombe à 61 g le 13-3-58. A l'électrophorèse on ne note cependant pas d'anomalies majeures : Albumine = 53,6 p. 100, α_1 = 6,7 p. 100, α_2 = 11,9 p. 100, β = 11,4 p. 100, γ = 16,4 p. 100. L'injection de 100 g d'albumine entraîne un assèchement rapide de l'ascite. Le malade sort en bon état le 31-3-58.

Observation n° 6.

M^{me} G. âgée de 65 ans présente un ictère depuis de nombreux mois d'origine lithiasique. L'état général est médiocre, le retentissement sur la fonction hépatique est certain : tests fonctionnels fortement perturbés, taux de prothrombine à 25 p. 100 réagissant mal à la vitamine K₁ à doses intensives. Un traitement pré-opératoire au plasma provoque des réactions violentes qui nécessitent l'arrêt de la thérapeutique. L'intervention (Pr ROUX) le 3-5-58 confirme le diagnostic

de lithiase et de cirrhose cholestatique. Une électrophorèse du plasma à ce stade montre une hypoalbuminose très importante à 32,3 p. 100 avec une hypergammaglobulinémie à 34,5 p. 100. On prescrit pour les suites opératoires 40 g d'albumine par jour pendant trois jours puis tous les deux jours. Ce traitement est bien supporté et améliore avec le drainage biliaire l'état général de la malade. Au huitième jour l'électrophorèse met en évidence un redressement du taux de l'albumine 45 p. 100 et une diminution des gammaglobulines 31 p. 100, ainsi qu'une augmentation des protéines totales (83 g par litre de sérum) (Fig. 3).

Observation n° 7.

M. C. R. entre aux salles militaires le 20-3-58 pour tumeur gastrique. Au cours même de l'hospitalisation on note l'apparition d'une importante ascite, probablement d'origine mécanique, qu'il faut ponctionner. L'intervention le 31-3-58 (P^r Roux) se limite à une simple laparotomie exploratrice qui confirme le diagnostic d'épithélioma gastrique inenlevable. Pour réduire la réaction ascitique on prescrit dans les suites 20 g d'albumine tous les deux jours soit 100 g en dix jours. Une analyse électrophorétique du sérum pratiquée le lendemain de l'opération ne révèle qu'une hypoalbuminose discrète et une augmentation de la fraction α_2 (inflammation) (Alb = 46 p. 100, α_1 = 2 p. 100, α_2 20 p. 100, β = 13 p. 100, γ = 19 p. 100). Au 10^e jour on note avant le départ du malade l'existence nette d'une ascite mais elle n'est pas et ne sera pas ponctionnée. L'électrophorèse est pratiquement inchangée. (Protéines totales = 78 p. 100, Alb. = 47 p. 100, α_1 = 2 p. 100, α_2 = 22 p. 100, β = 16 p. 100, γ = 13 p. 100). L'albumine injectée a été ici insuffisante pour empêcher la réapparition de l'ascite mais elle en a cependant probablement limité l'importance. Des doses plus considérables auraient été nécessaires pour compenser ce malade et permettre la création d'une forte pression oncotique plasmatique capable d'empêcher totalement la reproduction de cette ascite.

Observation n° 8.

M. D. dont l'état cirrhotique grave avec hémorragie, ictère et ascite, est bien connu fait une péritonite biliaire occlusive nécessitant malgré un état des plus précaire une intervention chirurgicale, (P^r NEGRE, Clinique des Violettes, Avril 1958), de drainage. A ce stade l'électrophorégramme montre des troubles majeurs avec un taux d'albumine abaissé à 35 p. 100 et un taux des γ globulines augmenté à 37 p. 100 (fig 4). On prescrit dans les suites un traitement à l'albumine dont l'effet bénéfique sur l'état général net après chaque injection permet, associé à la corticothérapie de maintenir ce sujet pendant une dizaine de jours en dépit d'un état abdominal toujours alarmant avec occlusion digestive entraînant l'exitus de notre malade au 12^e jour.

Observation n° 9.

M. D., âgé de 60 ans présente depuis août 1957 une ascite par cirrhose éthylique sans signes d'insuffisance hépatique ; les ponctions d'ascite abondantes (six à sept litres) doivent être renouvelées toutes les trois semaines. Un traitement par injection intraveineuse d'albumine humaine est commencé le six février 1958 et poursuivi jusqu'à ce jour (10 mai) sans incident. Au cours de cette période le malade a reçu 2 000 cm³ soit 400 g d'albumine en vingt perfusions de 100 cm³. Sous l'effet de ce traitement le malade recouvre son appétit et surtout les ponctions d'ascite peuvent être espacées de deux mois et réduites à trois litres. Cependant les tracés électrophoré-

tiques du sérum (tableau ci-joint) sont peu modifiés : le taux d'albumine reste abaissé : 45 p. 100 (normal 55 p. 100) et celui des γ globulines se maintient élevé 34 à 39 p. 100 (normal 18 p. 100).

Le caractère irréductible des anomalies des protéines sériques s'explique par le fait d'une part que les lésions de cirrhose sont fixées et d'autre part par la persistance de la fuite de l'albumine plasmatique dans le péritoine. Il faut noter à ce sujet l'identité des taux des différentes protéines dans le sérum et dans le liquide d'ascite (voir tableau II).



FIG. IV. — Observation n° 8.

Electrophoregramme du sérum

Albumine = 35 p. 100 — globulines = 9 p. 100, = 6 p. 100, = 13 p. 100, = 37, p. 100.

Ce tracé caractérisé par une hypoalbuminose considérable associée à une hypergammaglobulinémie (cirrhose) représente une des indications majeures de l'albuminothérapie.

Observation n° 10.

M. T. Emile a été gastrectomisé en 1949 pour ulcère de la petite courbure. Ethylique avoué (trois à quatre litres de vin par jour).

Depuis septembre 1957 le malade perd l'appétit et maigrit : chute de poids de six kg. Le 20 février 1958 cet homme ne quitte plus son lit depuis un mois ; il ne peut dormir en raison d'un féroce prurit des membres survenu depuis un mois. On constate un gros foie mou qui déborde de neuf cm le rebord costal. Poids 58 kg.

Les radiographies digestives montrent un reflux de la baryte dans l'anse duodénale afférente

sans autre anomalie. Du 25 février au 25 mars 1958 le malade reçoit une perfusion quotidienne de 500 ml de protéolysat qui entraîne une reprise de l'appétit.

Puis du deux avril au 16 avril 600 ml soit = 1 200 g d'albumine sont injectés. A ce moment là le poids qui était resté stationnaire s'élève à 62 kg. Le prurit disparaît.

Le foie diminue de volume, (quatre cm de débord), l'appétit augmente. Actuellement le malade qui a accepté de se priver de vin a repris son activité (petits travaux de jardinage).

Observation n° 9 : Évolution des électrophorégrammes du sérum au cours d'un traitement à l'A. P. H. chez un cirrhotique ascitique grave. Amélioration de l'état général mais impossibilité de corriger le syndrome humoral par suite de la persistance de la fuite de l'albumine dans le liquide ascitique (*).

TABLEAU II

	Albumines	α 1	α 2	β	γ
21-2-58	45	3	7	11	34
6-3-58	49	3	5	13	30
23-3-58	48	3	4	12	33
28-4-58	42	4	5	12	37
2-5-58	44	1	6	10	39
2-5-58 *	46	2	2	12	38

En résumé : sujet éthylique gastrectomisé atteint probablement de stéatose hépatique, les perfusions de protéolysat et l'administration d'albumine ont assuré une recharge protéinique qui a arrêté un processus de dénutrition sévère assuré une reprise de poids de quatre kg en deux mois et un retour à une activité normale.

Conclusions-Résumé.

L'albumine humaine mérite donc d'être utilisée chaque fois que l'on recherche :

- une « expansion plasmatique » — choqués, écrasés, brûlés.
- Un drainage des liquides interstitiels : œdèmes, ascite.
- Une restauration du capital protidique.

Lorsque cet état de dénutrition dépend seulement d'un défaut d'apport ou d'absorption des protéines alimentaires, l'albumine ne présente pas d'avantage particulier sur les protéolysats ; mais lorsqu'une atteinte de la cellule hépatique conditionne les troubles métaboliques et en particulier l'hypoalbuminémie comme c'est le cas au cours des hépatites, des cirrhoses, des ictères par rétention, l'administration d'albumine est préférable à celle des acides aminés car elle apporte une protéine immédiatement utilisable par les tissus et ménage au maximum la cellule hépatique.

D'un point de vue pratique enfin, signalons que l'administration de l'A. P. H. est simple (faible viscosité). La tolérance est bonne (l'absence de pyrogène est

contrôlée par injections chez le lapin pour chaque lot d'albumine). Dans notre pratique les réactions pyrogéniques ont été exceptionnelles contrairement au plasma qui nous donne encore fréquemment des réactions. Dans ces conditions nous pensons que l'A. P. H. est appelé à prendre une grande extension en thérapeutique ; elle doit dans la majorité des cas se substituer à la plasmathérapie. Cependant son utilisation reste encore limitée par l'insuffisance de la production (Paris et Montpellier) et ne pourra se développer pleinement qu'au fur et à mesure que le fractionnement du plasma augmentera.

(Travail de la clinique gynécologique P^r G. ROUX et du Centre de transfusion sanguine
P^r P. CAZAL, Montpellier).

BIBLIOGRAPHIE

- BAUER (F. K.), BLAHD (W. H.), FIELDS (M.) et GETCHELL (G.). — Astic fluid and plasma protein exchange in cirrhosis of the liver. Studies with radio-iodinated human serum albumin and gamma. *Globulin. Metabolism. Clin. Exp. (Balt)*, 1954, 3, 289, 296.
- CAZAL (P.) et GRAAFLAND (R.). — L'albumine plasmatique humaine en thérapeutique. *Le Sang*, **XXVII**, 1956, p. 59.
- CAZAL (P.), IZARN (P.), GRAAFLAND (R.) et MATHIEU (M.). — Les indications des fractions plasmatiques en thérapeutique. *Les journées Med. de France et de l'Union Franç. Clermont-Ferrand*, 17-21-5-56.
- COLE (F.). — Use of human serum albumin in cerebral edema following cardiac arrest. *J. A. M. A.*, 195, 147, 1563-1564.
- DAVIS (Ch.), SLOLL (J.) et ALEXANDER (E.). — The use of concentrated human serum albumin in the management of increased intra cranial pressure : a preliminary report. *North Carolina medical journal* 1953, 14, 569-574.
- ECKHARDT (R. D.), LEWIS (J. M.), MURPHY (T. L.), BATCHELOR (W. H.) et DAVIDSON (C. S.). — Comparative studies on the nutritive value of orally and intravenously administered human serum albumin in man. *C. Clin. invest*, 1948, 27, 119.
- GIMBEL (N. S.) et RIEGEL (C.). — Utilisation de l'albumine sérique de l'homme en injections intra-veineuses *XIII^e cong. Int. soc. chir. New-Orléans, octobre 1949*.
- HARTMANN (F.). — Versuche über die ausnützung intravenos gegebenen Humanalbumins. *Deutsch. Med. Wochensh.*, 1952, 77, 801-804.
- HOORWEG (P. G.). — Les dérivés du plasma et leur application en clinique. *Acta Chir. belgica*, 1948, 269-284.
- JANEWAY (C. A.), GIBSON (S. d.), WOODRUFF (L. M.), HEYL (J. J.), BAILEY (O. T.) et NEWHOUSER (L. R.). — Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. VII concentrated serum albumin. *J. Clin. Inu.*, 1944, 23, 465-590.
- KARK (R. M.). — Factors in the production of ascites. In *liver disease*, 1951, 168-173. *Ciba foundation symposium, Churchill, London*.
- KENWELL (H. N.) et WELS (P. B.). — Acute hemorrhagic pancreatitis : 11 consecutive cases treated with human serum albumin. *Surg. Gyn et obst.* 1953, 96, 169-170.
- MOUSEL (H.). — Cerebral edeme and its relation to barbituric acid poisoning. *J. A. M. A.*, 1953, 153, 459, 462.
- PATEK (A. J.), MANKIN (H.), COLCHER (H.), LOWELL (A.) et EARLE (D. P.). — The effects of intravenous injection of concentrated human serum albumin upon blood plasma, ascites and renal functions in 3 patients with cirrhosis of the liver. *Clin. invest.*, 1948, 27, 135-144.
- PETERSDORF (R. G.) et WELT (L. G.). — The effect of an infusion of hyperoncotic albumin on the excretion of water and solutes. *J. Clin. invest.*, 1953, 32, 283-291.
- POST (J.), ROSE (J. V.) et SMORE (S. M.). — Intravenous use of salt poor human albumin. *Arch. Int. Med.* 1951, 87, 775-788.

- SELDON (T. H.), FAULCONER (A.), COURTIN (R. F.) et PINO (D. M.). — Post-anesthésic encephalopathy : the postulation of cerebral edeme as a basis for rectional treatment. *Proc. Staff meet. Mayo Clin.*, 1949, 24, 370-374.
- STATE (D.), FERGUSON (D.) et BARONOFKY (I.). — Studies of nitrogen metabolism in surgical patients with the parenteral administration of concentrated human albumin and red cells. *Surg. Gyn Obst.*, 1952, 92, 589-597.
- STEAD (E. A.) e EBERT (R. V.). — In blood substitutes and blood transfusion, de Mudd et Thalminer Thomas, Springfield, 1942, p. 186.
- THORN (G. W.), ARMSTRONG (S. H.), DICKERSON (V. C.), WOODRUFF (L. M.) et TYLER (F. H.). — Use of salt poor concentrated human serum albumin solution in treatment of chronic Bright's disease. *J. Clin. Invest.*, 1945, 24, 802-828.
- THORN (G. W.), ARMSTRONG (S. H.) et DAVENPORT (V. D.). — The use of salt poor concentrated human serum albumin solution in the treatment of hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 1946, 25, 304-323.
-

LE DEXTRAN DÉSODÉ DEXTROSÉ (« DDD »)

PAR

P. HUGUENARD (*), M. BONAFOS, A. et F. BRINDEAU.

(Paris).

I. ETUDE EXPERIMENTALE

Introduction.

Un « substitut » du plasma sanguin est, par définition, un soluté capable d'assurer un *remplissage vasculaire* efficace et relativement durable. Les principaux substituts du plasma sont les solutés *macromoléculaires*. Les trois macromolécules les plus utilisées actuellement sont celle de polyvinylpyrrolidone, celle de la gélatine fluide modifiée, et celle de *dextran*. Elles sont en solution, respectivement, à 35 p. 1 000, 30 p. 1 000 et 60 p. 1 000. Toutes contiennent divers électrolytes et toujours du Na^+ sous forme de NaCl (neuf p. 1 000 dans dextran, huit p. 1 000 dans Subtosan, et sept p. 1 000, avec CaCl_2 deux p. 1 000, dans Plasmagel).

Or si nous exigeons d'un bon substitut du plasma qu'il assure un *remplissage* correct, autrement dit une *augmentation de la masse circulante*, il importe que les résultats de l'apport macromoléculaire ne soit pas faussés par des phénomènes *vasomoteurs*.

Le traitement du choc doit avoir pour but le rétablissement de la masse circulante (plus précisément la *mobilisation* de cette masse, seulement paralysée par les phénomènes vasomoteurs en cas de choc isovolémique, paralysée et diminuée en cas de choc hémorragique ou plasmorragique). Le traitement du choc ne doit pas avoir pour but de relever la pression artérielle, même s'il est vrai que le rétablissement de la masse circulante s'accompagne le *plus souvent* d'une remontée tensionnelle.

(*) Adresse, 2, rue Louis Pasteur, Boulogne, Seine.

Donc un « bon substitut » doit mobiliser la masse plasmaticque « mécaniquement », sans troubler la vasomotricité et, surtout, sans provoquer de vasoconstriction, qui amène une hypertension faussement rassurante parce qu'instable.

L'adjonction d'électrolytes à un soluté peut suffire à lui procurer une activité vasomotrice, par modification des rapports ioniques entre les deux faces de la membrane cellulaire de la fibre lisse. Les ions K^+ introduit dans le compartiment extracellulaire se comportent d'abord comme des agents dépolarisants (vasoconstriction), puis, s'ils passent dans le compartiment intracellulaire, comme des agents polarisants (relaxation). L'ion Na^+ peut être considéré comme un dépolarisant, de même, dans certaines conditions, que l'ion Ca^{++} . D'ailleurs, de toutes façons, on sait que tout anion étranger ajouté au milieu exagère la fuite du K^+ hors du compartiment intra-cellulaire, d'où dépolarisation.

Naturellement, la « mobilisation de la masse circulante », qui est à la base de la thérapeutique anti-choc, réclame non seulement une intraveinothérapie dépourvue de propriétés vaso-constrictrices, mais encore, si possible, des perfusions capables de lever, progressivement et physiologiquement la vasoconstriction du choc.

En d'autres termes, il peut être intéressant d'obtenir une relaxation de la fibre lisse vasculaire, c'est-à-dire une augmentation de son potentiel de repos avec ré-intégration potassique. Or ces phénomènes nécessitent une dépense d'énergie considérable.

En somme,

La thérapeutique anti-choc doit s'efforcer d'assurer :

- un remplissage vasculaire rapide, effectif, durable,
- avec un minimum de phénomène vaso-moteurs, en évitant toute vaso-constriction,
- et complété par un apport énergétique rapidement et facilement utilisable.

Ces conditions doivent être remplies par un soluté comportant :

- une macromolécule « indifférente », de taille suffisante, bien tolérée,
- avec un minimum d'électrolytes et surtout pas de Na^+ ,
- et complété par un apport glucidique relativement important.

C'est pourquoi, sur notre demande, les laboratoires CLIN-COMAR, ont bien voulu réaliser un substitut du plasma à base de Dextran (60 p. 1 000) et de glucose (50 p. 1 000), sans sodium : le « Dextran désodé dextrosé » (DDD).

Principe de l'étude expérimentale.

Il nous est vite apparu que ce nouveau soluté ne pouvait pas être étudié de façon *précise* chez nos malades, pour les raisons suivantes :

— en ce qui concerne ses propriétés « anti-choc » : nous n'avions pas le droit de n'utiliser que ce soluté pour traiter un choc avéré, en renonçant délibérément aux autres thérapeutiques éprouvées (comme la transfusion), auxquelles les bons résultats pouvaient alors être rattachés,

les « chocs » véritables sont d'ailleurs devenus, en chirurgie réglée, d'une extrême rareté, ce qui explique également que la prévention du choc faite par la perfusion DDD n'aurait pas pu être appréciée sagement.

— en ce qui concerne le *remplissage vasculaire* : les travaux dont nous avons publié les résultats en 1954 avec F. BOSTEM (1), nous avaient montré combien peuvent être faussées des mesures répétées de la masse circulante (faussées par les erreurs attachées à la méthode, quelle qu'elle soit, par les mouvements de l'eau dans l'organisme, par les phénomènes vasomoteurs, etc).

au surplus il n'y avait pas de raison pour que les effets de remplissage, bien étudiés et bien connus, du Dextran actuellement commercialisé, soient modifiés par la suppression du Na^+ et l'adjonction de glucose, la concentration et les qualités de la macromolécule demeurant les mêmes.

— en ce qui concerne ses *effets énergétiques*, il eut été à la rigueur possible de « doser » ceux-ci chez l'homme, notamment en traçant, grâce au rhéotome électronique, des courbes « intensité-durée » rendant compte de la réponse musculaire à l'excitant électrique, donc de l'énergie « absorbée » par la fibre striée. Mais cette étude supposait que l'on pourrait procéder, *chez le même malade*, à plusieurs perfusions de DDD et également à plusieurs perfusions de Dextran sodé et d'autres solutés macro-moléculaires, les perfusions étant séparées par un intervalle de temps suffisant pour que leurs effets ne se superposent pas (deux à trois jours au moins). Cette étude supposait aussi que, pendant toute la période d'expérimentation, le sujet ne recevrait aucune autre thérapeutique capable de modifier l'aspect des courbes (ACTH, cortisone, sympathomimétiques, sodium, etc, ou, au contraire, neuroplégiques, tranquillisants, hormone somatotrope, potassium, sucres, etc).

Nous n'avons jamais trouvé ces conditions réunies.

Nous nous sommes donc contentés d'accumuler les observations de malades ayant reçu du nouveau soluté (voir plus loin), ce qui nous a permis, au moins d'affirmer sa bonne tolérance et d'avoir une « impression » favorable quant à ses effets anti-choc. (*).

Mais auparavant, nous nous sommes livrés à une étude expérimentale, pour laquelle les principes énoncés plus haut ont pu être facilement respectés : perfusions largement espacées, absence d'autres thérapeutiques, étude de plusieurs solutés différents, chez le même animal, dans les mêmes conditions.

Pour la raison que nous avons déjà dite, (possibilités d'erreurs, effets de remplissage déjà démontrés avec le Dextran ordinaire), nous avons renoncé à étudier chez cet animal l'expansion plasmatique amenée par le substitut.

Les méthodes expérimentales utilisées pour provoquer des chocs (choc par écrasement, notamment), ne permettant pas la conservation de l'animal pour d'autres essais avec d'autres solutés, nous n'avons pas vérifié non plus les propriétés anti-choc du produit, qui, d'ailleurs, logiquement, doivent être *dans l'immédiat*, les mêmes que celles du soluté sodé, puisqu'elles sont liées à la macromolécule.

C'est en effet plus tard, *après le déchocage*, au cours de la maladie post-agressive, que doi-

(*) C'est ainsi que nous avons procédé en 1950 (3) avec A. BOUÉ, pour le Dextran sodé.

vent se manifester les effets nocifs d'un apport sodé excessif ou au contraire les effets utiles d'un apport énergétique suffisant.

Dans l'immédiat, il est même probable que les effets « dépolarisants » de l'ion Na^+ (vasoconstriction), rendent plus spectaculaire (mais moins stable), la remontée tensionnelle.

En revanche, nous avons tenu à apprécier de façon aussi précise que possible les effets *énergétiques* du nouveau soluté, en le comparant à d'autres, usuels.

Cette valeur énergétique des solutés, nous avons pris l'habitude de l'étudier par l'intermédiaire des capacités de réponse du muscle strié à un excitant électrique bien dosé : une réponse améliorée par rapport à une mesure préalable traduit à coup sûr le fait que l'apport énergétique a été suffisant et qu'il a été bien utilisé par l'organisme. Le temps mis par l'amélioration pour se manifester permet en outre d'avoir une idée de la vitesse avec laquelle il a été utilisé.

Nous avons ainsi testé de nombreux autres solutés (glucides, alcools, acides aminés) ou drogues (ATP, STH, etc) (3, 4, 5, 6). Par exemple, nous avons pu montrer que les solutés glucidiques n'étaient réellement efficaces qu'en solution légèrement hypertonique (10 à 15 p. 100) et nous avons pu les classer en ordre d'intérêt décroissant, c'est-à-dire de rapidité d'utilisation décroissante : lévulose, glucose, sorbitol. Au contraire, une réponse musculaire moins bonne traduit une perte d'énergie ; elle s'accompagne d'ailleurs d'un bilan potassique négatif. C'est le cas avec tous les solutés isotoniques et avec tous ceux contenant du sodium.

LES SOLUTÉS ÉTUDIÉS.

Nous avons voulu comparer le soluté DDD,

— au dextran sodé (dextran 60 p. 1000, ClNa neuf p. 1 000).

— au Subtosan (polyvinylpyrrolidone 35 p. 1 000, ClNa huit p. 1 000 + d'autres électrolytes K, Ca, Mg),

— au Plasmagel (gélatine fluide modifiée 30 p. 1 000, ClNa sept g, Cl_2Ca deux g).

PROTOCOLE EXPERIMENTAL.

Toutes les perfusions ont été pratiquées chez le même animal : chien de race « Boxer », pesant 27 kg, âgé de trois ans ; nom : Maxime.

Les conditions d'expérience ont toujours été strictement les mêmes :

Température ambiante (conditionnant la viscosité des solutions) ne variant pas de plus d'un à deux degrés d'un essai à l'autre.

Prémédication de l'animal : prométhazine (0,05), péthidine (0,10) intra-musculaires, dix minutes avant l'anesthésie, dans tous les cas.

Anesthésie : injection intraveineuse (dans la veine sous-cutanée antérieure, sans liens ni muselière), de penthiobarbital en solution à cinq pour cent. La dose (unique) a très peu varié, puisqu'elle n'a jamais été supérieure à 0,50 g, ni inférieure à 0,40 (le chien était maintenu dans

des conditions stables — notamment en ce qui concerne le régime et l'effort physique — pendant toute la période des essais).

Intubation trachéale ; ventilation spontanée sous oxygène. Fixation sur la table d'expérience en decubitus dorsal.

Mesure de l'excitabilité du muscle strié (établissement des courbes « intensité-durée »).

Toutes les mesures ont été faites par le même praticien (M. BONAFOS) avec le même appareil (rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT) sur le même muscle (biceps du membre abdominal gauche) — en utilisant le même point moteur, tatoué par une injection intradermique de colorant. Les mesures ont été pratiquées aux mêmes instants :

- avant la perfusion,
- pendant la perfusion (après l'écoulement de 200 ml),
- immédiatement après la perfusion,
- cinq minutes après la fin de la perfusion.

Perfusion.

Les phléboclyses ont toutes été du même volume : 10 ml/kg, soit 270 ml, administré à la même vitesse : 30 minutes au total, soit 20 minutes pour les 200 premiers ml (arrêt pour mesure d'excitabilité) et 10 mn pour les 70 restants.

L'intervalle entre les perfusions a été de quatre jours. L'ordre dans lequel ont été utilisés les différents solutés macromoléculaires a été dicté seulement par le hasard.

Résultats.

Quinze essais ont été ainsi pratiqués sur le chien Maxime. Ces essais se répartissent comme suit :

Dextran désodé dextrosé.....	5
Dextran sodé.....	4
Plasmagel.....	3
Subtosan.....	2
Dextran Sodé Dextrosé.....	1

Les résultats se déduisent de l'étude de toutes les courbes recueillies. Mais pour plus de clarté, nous avons retenu seulement les variations de la *rhéobase*, entre la première et la dernière mesure. Les chiffres obtenus (en milliampères) sont réunis dans le tableau I.

Si l'on établit la moyenne de ces variations de la *rhéobase*, on obtient des chiffres encore plus significatifs, qui sont objectivés par le tableau II, où l'on aperçoit immédiatement quels sont les solutés provoquant une augmentation de la *rhéobase* (hypoexcitabilité) : Dextran sodé (DS) et Subtosan (S) à un degré moindre — et ceux qui provoquent une baisse de la *rhéobase* (hyperexcitabilité) : Plasmagel (P) et Dextran désodé dextrosé (DDD). Le cas du Dextran sodé dextrosé est un peu particulier et nous allons y revenir dans la discussion :

Discussion.

La précision des conditions expérimentales et leur simplicité donnent une réelle valeur aux résultats enregistrés :

Il apparaît d'emblée que le soluté « DDD » se distingue nettement des autres, en ce qu'il ne donne jamais une augmentation de la rhéobase, mais au contraire toujours une diminution, qui n'est jamais inférieure à 1 mA. Nous interprétons ce fait en disant que ce soluté procure au sujet de façon constante un apport méta-

TABLEAU I

Soluté	Variations de la rhéobase (en mA)		
	Avant	Après	Résultat
DDD.....	5 6,5 6,2 5,6 6	4 5,5 5 2,3 4,8	— 1 — 1 — 1,2 — 3,3 — 1,2
Dextran sodé	11 2,8 7 4	5,8 3,5 7 4,7	— 5,2 + 0,7 0 + 0,7
Plasmagel	5 5,2 3,2	2,8 4,8 3,6	— 2,2 — 0,4 + 0,4
Subtosan	6 5,3	3,2 6	— 2,8 + 0,7
Dextran sodé dextrosé	3,5	3,0	— 0,5

bolique non négligeable, ou, si l'on veut, en termes plus simples, que, outre son action de remplissage vasculaire, il « donne des forces » au sujet, puisqu'il lui permet de répondre mieux à l'excitation musculaire directe. Il semble évident que le choqué ne peut que profiter d'un tel apport.

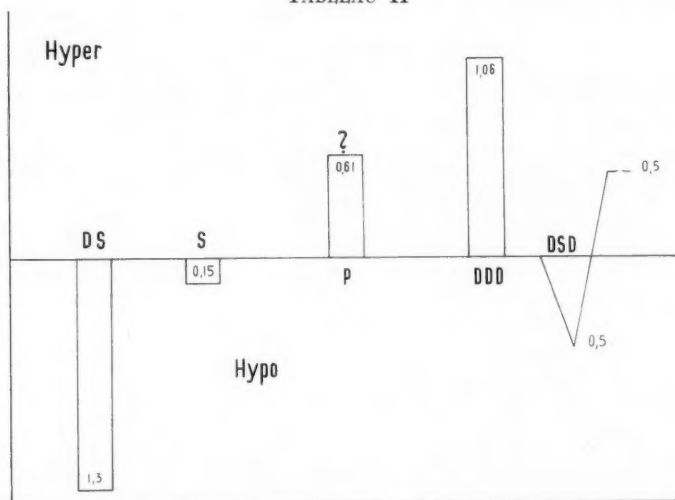
Au contraire, la même macromolécule, sans dextrose surajoutée et surtout, associée à du chlorure de sodium, ne donne que dans un cas sur quatre une amélioration de la réponse musculaire. Encore ce cas est-il discutable, car, comme on peut le constater (tableau I), la rhéobase avant était très élevée (11 mA), ce qui traduit sans doute une fatigue de l'animal, très probablement en rapport avec une courte période de troubles digestifs (diarrhée). Il se peut qu'en corrigeant l'hypohydratation, la perfusion, même sodée, apporte une amélioration dont témoigne la baisse de la rhéobase. En fait cette expérience sur un chien qui avait changé

par rapport à ce qu'il était pour les autres, aurait dû être écartée de notre série. Donc les effets *dépolarisants* de la solution de dextran sodée sont encore plus importants qu'il n'y paraît sur nos tableaux I et II.

Le Plasmagel est le soluté qui manifeste le moins d'effets *dépolarisants* après le « DDD ». Le Subtosan se situe entre le dextran sodé et le Plasmagel.

On voit donc qu'une classification des solutés macromoléculaires, basée sur

TABLEAU II



leurs effets au niveau du potentiel membranaire, se dégage de notre expérimentation. Par ordre d'effets *dépolarisants* croissants :

- 1) Dextran désodé dextrosé.
- 2) Gélatine fluide modifiée (Plasmagel).
- 3) Subtosan (PVP).
- 4) Dextran sodé.

Or, si l'on cherche à distinguer ce qui différencie ces différents solutés, on est bien obligé de constater que leur classification par ordre d'apport sodé croissant est *superposable* à la précédente :

- 1) Dextran désodé dextrosé (apport sodé = 0).
- 2) Plasmagel (apport sodé = 7 g p. 1 000).
- 3) Subtosan (apport sodé = 8 g p. 1 000).
- 4) Dextran sodé (apport sodé = 9 g p. 1 000).

Car si Subtosan et dextran sodé ont presque la même teneur en ClNa, dans

le Subtosan elle est « équilibrée » par l'adjonction d'autres ions, en particulier K^+ et Mg^{++} .

Il est bien entendu que ces classifications sont établies avec une optique particulière et que de nombreux autres facteurs doivent être considérés pour établir la valeur d'un « soluté d'expansion plasmatique » ; par exemple : poids et dimensions des molécules, pression oncotique, viscosité, pH, pouvoir tampon, pouvoir de transport, action sur l'étanchéité des vaisseaux, rétention dans le sang, élimination rénale, métabolisation, stockage viscéral, etc.

Pourtant il faut remarquer que tous ces facteurs varient peu d'un soluté à l'autre (si ce n'est, peut-être, la viscosité — quant à la métabolisation, elle serait en faveur du Dextran, les autres molécules n'étant sûrement pas métabolisées. Or les résultats de notre étude énergétique montrent que l'adjonction de CINA au Dextran suffit à masquer ce que sa métabolisation pourrait avoir de bénéfique pour l'organisme). En somme, si la classification basée sur les effets énergétiques du soluté n'est pas la seule envisageable, elle est pratiquement, semble-t-il, la plus intéressante.

Dans un cas nous avons eu la curiosité d'ajouter au dextran *sodé* la même dose de dextrose que celle figurant dans le dextran désodé dextrosé, de façon à faire la part de ce qui revient à l'apport glucidique et de ce qui revient au désodage dans l'amélioration du soluté de dextran.

Si l'on considérait seulement le premier (3,5 mA) et le dernier chiffre de la rhéobase (3,0 mA) on serait tenté de penser que l'adjonction de dextrose au dextran ordinaire est suffisante pour en améliorer le « rendement » (Tableau I). En réalité il convient d'examiner les quatre courbes tracées avant, pendant et après la perfusion. On constate alors (tableau II : DSD) l'apparition *d'abord* d'une *hypo*excitabilité et seulement ensuite d'une hyperexcitabilité — comme si les effets dépolarisants du Na^+ (phénomène rapide) se manifestaient avant que l'apport énergétique soit utilisé (phénomène certainement plus lent) pour lutter contre l'intrusion sodée.

L'étude expérimentale confirme donc qu'un soluté se prétendant « anti-choc » doit répondre, en particulier, aux qualités suivantes :

- contenir une macromolécule bien tolérée,
- être dépourvu d'électrolytes et notamment de Na,
- réaliser un apport énergétique efficace.

Le dextran désodé dextrosé possède ces qualités.

Mais on peut concevoir naturellement d'autres façons de les obtenir :

- par exemple en utilisant le *lévulose*, plus facilement métabolisé que le dextrose ;
- en injectant à la demande une solution glucidique concentrée (30 p. 100) dans la tubulure d'un soluté macromoléculaire « pur » ;
- ou, inversement, en ajoutant à un soluté glucidique pur (lévulose à 10 ou 15 p. 100) une solution macromoléculaire très concentrée (nous avons utilisé cette méthode avec du Subtosan à 25 p. 100 — elle est surtout intéressante dans les formations sanitaires mobiles où le poids et l'encombrement des stocks ont leur importance : les solutés glucidiques font de toutes façons partie des réserves courantes indispensables ; les « substituts du plasma » sont remplacés par quel-

ques ampoules de 20 ml d'une solution hyper-concentrée. — nous avons également employé ainsi un Dextran pur à 12 p. 100).

II. — ETUDE CLINIQUE

Introduction.

Ainsi que nous l'avons déjà souligné, l'emploi clinique d'un nouveau soluté macromoléculaire ne pouvait pas nous fournir des renseignements aussi valables que ceux de l'étude expérimentale. Effectivement les observations que nous apportons nous permettent seulement :

- 1^o de confirmer la bonne tolérance du produit ;
- 2^o de donner une « impression clinique » favorable quant à ses résultats dans a prévention et le traitement adjuvant des chocs ;
- 3^o surtout, de préciser certaines indications particulières.

Conditions de l'étude clinique.

Nous avons administré du soluté « DDD » 37 fois, à des sujets extrêmement variés, mais, dans l'ensemble, gravement atteints ou subissant une intervention grave. Leur âge va de 13 à 86 ans, avec trois sujets de 80 ans et un de 78.

Dans 29 cas le « DDD » a été administré pendant l'intervention, à titre préventif. Dans huit cas il a été utilisé, soit pré-, soit per-opératoire, soit en dehors de toute intervention, pour traiter un choc iso- ou, le plus souvent, hypo-volémique.

Les opérations pratiquées se répartissent ainsi :

Chirurgie digestive :

résections du grêle.	3
colectomies.	2
amputation du rectum.	2
interventions complexes sur les voies biliaires.	3
gastrectomies.	2
péritonites.	2

Chirurgie réparatrice

plasties de la face et du cou.	4
ostéosynthèses.	4
prothèses de hanche.	2

Chirurgie « pariétale »

Volumineuse éviscération.	1
Opérations de Halstedt.	2
volumineuse hernie.	1
curage ganglionnaire (Scarpa).....	1

Divers

amputation jambe.	1
néphrectomie.	1
Grossesse extra-utérine rompue.	2

33

(+ 4 sujets non opérés)

La quantité perfusée a été le plus souvent de 500 ml, parfois 1 000 ml, jamais plus.

Les indications peuvent se répartir schématiquement en deux grandes catégories :

1^o cas où la masse circulante est diminuée (hypovolémie) ;

2^o cas où le lit vasculaire est élargi (vasoplégie).

La deuxième catégorie est de loin celle qui groupe le plus de cas ; elle représente l'indication majeure des solutés macromoléculaires en chirurgie courante.

Voici des détails sur ces indications :

1^o Hypovolémie, huit cas.

Nous retrouvons ici les huit cas où le soluté DDD a été employé pour *trailer* un choc, en attente ou en complément de la transfusion sanguine.

2^o Vasoplégie, 28 cas.

Tous les autres cas font partie de cette catégorie, sauf un (anesthésie banale : penthiobarbital-protoxyde d'azote — encore peut-on considérer que le penthiobarbital est doué d'un certain effet vasoplégique).

L'augmentation de la masse circulante par une perfusion macromoléculaire s'impose chaque fois que le lit vasculaire est élargi au point qu'un désaccord entre contenant et contenu risque d'amener un désamorçage. Or les méthodes anesthésiques qui se fixent pour but la relaxation de la fibre lisse vasculaire ou qui s'accompagnent d'une vasoplégie sont d'un emploi courant. Lorsque leur but est la relaxation des vaisseaux, on conçoit que l'apport d'ions dépolarisants (Na^+ surtout) ne soit pas souhaitable. C'est une raison de plus pour préférer les solutés asodés.

Nos 28 cas de vasoplégie comprennent :

Anesthésies potentialisées.	18 cas
Anesthésies extradurales retard	5
Hypotensions contrôlées.	3
Hibernation artificielle.	1
Anesthésie au Fluothane.	1

Les « anesthésies potentialisées » comportent des associations « Diparcol-Dolosal » (six cas), mais surtout des mélanges à base de Plégicil (Plégicil-Xylocaïne, Plégicil-Hostacaïne, Plégicil-Phénergan-Dolosal) ; leurs effets vasopléaniques sont connus.

Ceux des anesthésies extradurales sont naturellement en rapport avec le blocage sympathique étendu qu'elles amènent obligatoirement et qui est d'ailleurs souvent un des buts poursuivis. La vasoplégie est importante et d'apparition rapide, voire brutale. Le contrôle de la pression artérielle par un remplissage efficace s'impose encore plus que dans les autres cas et surtout si le sujet a déjà une masse circulante diminuée (cachectiques).

Les « hypotensions contrôlées » ont été pratiquées avec pentaméthonium (deux cas) et Trophénium (un cas).

La mise en hibernation artificielle réclame souvent une perfusion macromoléculaire pour éviter hypotension excessive et tachycardie. Le « désodage » faisant partie de la méthode de mise en hibernation, il est évident que seule une macromolécule sans sodium peut convenir.

Quant aux anesthésies au trifluorobromochloroéthane il est rare qu'elles s'accompagnent d'une vasoplégie impressionnante. Pourtant bradycardie et hypotension (d'origine centrale ou par ganglioplégie — la question n'est pas résolue) font partie des effets classiques de cet anesthésique volatil et se rapprochent de ceux du chloroforme. Pour corriger ces phénomènes on hésite à avoir recours à des vasopresseurs (parce qu'il s'agit d'un anesthésique halogéné) et la transfusion est le plus souvent superflue. Le soluté macromoléculaire convient parfaitement, à condition qu'il soit aussi un soluté *énergétique*, car les effets centraux de l'anesthésique peuvent s'accompagner d'effets déprimeurs myocardiques directs, qui, généralement, répondent bien à l'apport de substrat oxydable.

Résultats de l'étude clinique et discussion.

Nous n'avons jamais observé d'intolérance au soluté DDD. Cette remarque a quelque valeur, compte-tenu de l'état précaire et de l'âge de la plupart de nos malades. Mais le fait que la plupart des perfusions aient été pratiquées sous anesthésie générale peut avoir masqué au moins les réactions immédiates (du type « frisson », par exemple). Ne sont vraiment indiscutables que les résultats observés chez les sujets non opérés (4) et peut-être chez ceux ayant une anesthésie extradurale (encore que le blocage sympathique efface naturellement les réactions du type adrénérgique) (cinq cas).

Nous n'avons pas observé de séquelles que l'on puisse mettre au compte du soluté DDD. Le petit volume perfusé (500 à 1000 ml) laissait prévoir cette innocuité.

Les propriétés de remplissage nous ont parues indiscutables ; on peut en juger particulièrement chez les sujets en vasoplégie (28 cas) ; la perfusion de DDD amène une remontée de la tension artérielle *systolique* (remontée progressive et relativement peu importante — à l'inverse de ce qui se produit avec les vasopresseurs et même l'ion Na^+), sans modification de la tension diastolique (donc sans modifier la vasoplégie — à l'inverse de ce que ferait l'ion Na^+) et par conséquent sans augmentation du saignement — mais avec un net ralentissement du pouls ; or c'est surtout la *tachycardie* qui traduit le désaccord entre le lit vasculaire élargi et la masse circulante demeurée insuffisante.

On a l'« impression » que la prévention du choc est bonne, surtout si l'on considère la gravité des interventions et la fragilité des malades. Mais comme nous le disions au début d'autres éléments interviennent pour faire cette prophylaxie et l'on ignore quelle est la part qui revient au DDD.

Ceci est encore plus vrai pour le traitement des chocs installés, où il est rare que nous n'ayons pas également fait appel à la transfusion. Ce qu'il faut noter c'est que cette dernière a été, dans la règle générale, administrée sous forme de

culot globulaire ; l'association : globules *déplasmatisés* + soluté macromoléculaire synthétique *désodé*, nous semble en effet une des meilleures formule de « déchocage », car elle supprime l'apport sodé du plasma et de la solution anti-coagulante. Dans les cas où certains facteurs plasmatiques anti-hémorragiques s'avèrent indispensables, nous préférons les apporter sous forme de plasma sec peu dilué.

CONCLUSION

Pour obtenir un remplissage vasculaire efficace et suffisamment durable, la macromolécule synthétique se suffit à elle-même.

Pour maintenir ou obtenir la relaxation vasculaire, condition d'un régime circulatoire périphérique correct, un apport énergétique sous forme de substrat facilement oxydable est indispensable.

L'adjonction d'électrolytes et surtout de sodium, au soluté macromoléculaire ne peut que fausser le déchocage, notamment en provoquant une remontée tensionnelle faussement rassurante — et ne peut que compliquer la maladie post-agressive en favorisant la rétention sodée.

Il est d'ailleurs toujours possible d'ajouter les sels nécessaires, à un soluté macromoléculaire pur.

Le soluté de dextran dextrosé désodé répond bien à ces principes généraux : dépourvu de sodium, non seulement il apporte une macromolécule en partie métabolisable, mais encore il réalise un apport glucosé non négligeable.

Une étude expérimentale conduite dans des conditions strictes, irréalisables en clinique, a permis de vérifier les effets énergétiques du soluté DDD. Ceux-ci se distinguent de façon caractéristique des effets énergétiques peu importants ou nuls des autres solutés et en particulier du dextran sodé. L'adjonction de dextrose à ce dernier en améliore les effets secondaires mais laisse naturellement subsister les effets dépolarisants immédiats de l'ion Na^+ .

L'étude clinique a seulement permis de contrôler la bonne tolérance du soluté DDD chez l'homme, et de recueillir une « impression favorable » en ce qui concerne ses propriétés anti-choc. Elle a surtout permis de dégager les indications d'un soluté macromoléculaire asodé, qui se groupent en deux catégories :

1^o correction de l'hypovolémie (le plus souvent en association avec la transfusion sanguine) ;

2^o augmentation de la masse circulante en cas d'élargissement du lit vasculaire (vasoplégie) ; dans ce but le soluté peut le plus souvent être utilisé seul.

L'extension des méthodes d'anesthésie comportant un degré plus ou moins grand de vasoplégie rend cette dernière indication particulièrement intéressante.

Travail du Centre d'Anesthésiologie et du Centre de Chirurgie Expérimentale (Pr M. Roux) de l'Hôpital Vaugirard, réalisé grâce à une subvention de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) HUGUENARD (P.) et BOSTEM (F.). — Les solutés à activité vitaminique P comme succédanés du plasma, *V^e Congrès National de Transfusion-Sanguine, Paris, 16 sept. 1954*.
- (2) HUGUENARD (P.) et BOUÉ (A.). — Un nouveau succédané du plasma : le Dextran, *Anesth. Analg.*, **VII**, 3, juin 1950.
- (3) HUGUENARD (P.) et BLAISE (J.). — L'apport énergétique réalisé par les solutés de Sorbitol (effets des solutés iso et hypertoniques sur l'excitabilité du muscle strié), *Presse Médicale*, **64**, 92, 19 déc. 1956, 2114-16.
- (4) HUGUENARD (P.) et FAYOT (G.). — Intérêt de la mesure de l'excitabilité neuro-musculaire en anesthésiologie. *Anesth. Analg.*, **XII**, 3 juin 1955.
- (5) HUGUENARD (P.). — Mouvements per-opératoires de l'ion potassium. *Acta Institut Anesthésiologie*, **IV**, 1956.
- (6) HAMON (M.), HUGUENARD (P.), et MELON (J. M.). — Contribution clinique à l'étude de l'A. T. P. *Anesth. Analg.*, **XIII**, 4, 1956, 734-744.

DISCUSSION

M. Brodowsky : Je voudrais seulement demander à M. HUGUENARD s'il a pu étudier les effets sur l'excitabilité musculaire d'un substitut du plasma *sans sodium* et sans apport énergétique (glucose, dextrose, sorbitol). Par exemple une solution de polyvinylpyrrolidone pure. Est-ce que l'augmentation de la masse sanguine, par elle-même, change quelque chose à l'E. N. M.?

M. Huguenard : Pour répondre d'un mot à Monsieur BRODOWSKY : non, personnellement je n'ai pas eu l'occasion d'étudier d'autres produits que ceux que j'avais cités dans notre communication, c'est à dire le dextran désodé dextrosé, la PVP sodée, la gélatine fluide modifiée et le dextran sodé du commerce.

Je ne regrette pas de ne l'avoir pas fait sur un dextran désodé et sans apport énergétique, car on aurait toujours pu soupçonner le dextran lui-même d'être métabolisé, comme y a fait allusion M. SIMON, au moins pour une fraction.

Mais j'aurais aimé le faire avec une PVP sans glucose et sans sodium, car la remarque de M. BRODOWSKY est justifiée : il est vraisemblable que le simple remplissage vasculaire et la dilution doivent modifier la réponse musculaire à l'excitant, ne serait-ce qu'en diminuant la concentration sodée. A mon avis pourtant, un litre (au maximum) de liquide sans glucose ne peut avoir d'effet aussi net que les 500 calories environ apportées par 1 000 cm³ de DDD.

M. du Cailar : Comme MM. HUGUENARD et BONAFOS je pense qu'il est souhaitable d'avoir à notre disposition des solutions macromoléculaires asodées riches en glucose pour augmenter rapidement une volémie tout en favorisant le métabolisme cellulaire. Je serais cependant heureux que M. HUGUENARD nous donne des précisions sur le caractère des variations constatées au cours des mesures

d'excitabilité neuro-musculaire. Celles-ci en particulier sont-elles supérieures à celles entraînées lors d'injection de glucose seul en quantité équivalentes ? De plus l'hyperexcitabilité neuro-musculaire constatée nous traduit, d'après la formule classique d'HENDERSON, une augmentation de la polarisation membranaire avec élévation de K_i , c'est-à-dire un effet de relaxation cellulaire qui doit déterminer au niveau du champ vasculaire un élargissement du compartiment sanguin avec vaso dilatation. Cette vasodilatation a-t-elle entraîné dans le cas particulier un abaissement de la pression artérielle ?

M. Huguenard : Je reconnais bien là l'astuce de mon ami DU CAILAR qui a distillé quelques questions insidieuses constituant des pièges dans lesquels je vais essayer de ne pas tomber, sans en être absolument certain.

Répondons d'abord aux question faciles. Quelle sorte d'excitabilité avons-nous observée ? L'hyper-excitabilité que nous avons observée, portait, je l'ai dit, uniquement sur le muscle strié ; très exactement sur le biceps du chien et elle intéressait à peu près uniquement la rhéobase ; même compte-tenu des déformations dues à la graduation bi-logarithmique de nos courbes, les modifications portant sur la rhéobase, c'est-à-dire la réponse aux temps longs, étaient de loin les plus importantes, ce qui signifie que c'étaient les éléments lents du muscle qui répondaient le mieux et que, par conséquent, cette réponse traduisait bien un mouvement ionique trans-membranaire, puisque les éléments lents du muscle sont les plus riches en sarcoplasme, donc ceux où les mouvements potassiques se font le mieux sentir.

La deuxième question suit logiquement la première : N'aurions-nous pas obtenu les mêmes résultats seulement avec du glucose hypertonique ? La réponse est obligatoirement : oui, en ce qui concerne seulement cette amélioration de la rhéobase du muscle nous aurions obtenu même mieux, bien sûr, (nous en avons suffisamment d'expérience maintenant), avec un soluté glucosé ou levulosé à 30 p. 100 par exemple. Mais, j'avais pris soin de dire que nous ne cherchions pas à prouver les effets du soluté macro-moléculaire sur le remplissage ; ses effets étaient connus, et le fait d'en enlever le sodium ne changeait rien quant à la masse apportée, bien entendu ; mais nous cherchions à vérifier si ce soluté macro-moléculaire n'avait pas, *en plus*, des effets énergétiques dus pour une petite part à la métabolisation du dextran et pour une plus grande part au glucose surajouté.

J'en arrive à la troisième question : dans ces conditions, puisque ce soluté — personnellement je m'en félicite — semble donner une repolarisation membranaire, est-il vraiment supérieur aux autres solutés, moins relaxant dans le traitement du choc, lequel traitement a pour but la restauration de la pression artérielle ? Mais justement, nous ne sommes pas d'accord sur le dernier terme de cette proposition

car, pour nous, le traitement du choc, ce n'est pas la restauration de la pression artérielle : c'est la *mobilisation vasculaire*, ce qui n'est pas tout à fait la même chose. Le remplissage vasculaire, dans un système vasculaire en relaxation nous paraît beaucoup plus logique, se montre expérimentalement beaucoup plus efficace, est suivi cliniquement d'effets infiniment plus durables, qu'un remplissage d'un système vasculaire en *vaso-constriction*, remplissage qui n'a que pour but de « remonter — comme on dit — la pression artérielle ».

Le rapport de M. SIMON est extrêmement courageux — il faut bien le souligner — il n'y avait que très peu de personnes capables de faire un pareil rapport en France et il n'y en avait qu'une qui, en plus avait le courage de le faire, c'était SIMON.

Il y a une chose que SIMON peut-être n'a pas complètement élucidée, dans son rapport, ou en tout cas qu'il n'a pas eu le temps de dire et que je voudrais vous exposer en deux mots : En tant qu'anesthésiste je suis bricoleur et en tant que bricoleur, j'aime bien démonter les systèmes. Le démontage de la thérapeutique du choc, je l'imagine ainsi : Le traitement du choc comporte : 1^o le remplissage par macro-molécules, 2^o l'apport énergétique, pour permettre au sujet de faire les frais de son choc, 3^o les éléments figurés plus tardivement, 4^o la neuroplégie dont nous ne parlerons pas et 5^o l'apport électrolytique.

Je crois que le thérapeute doit pouvoir *dissocier* ces différents éléments, et que c'est un des arguments contre le plasma : il ne permet pas de dissocier les différents éléments du traitement. Je conçois très bien, (je le conçois d'autant mieux que je l'ai fait et que n'importe qui d'entre vous peut le faire demain et observer les mêmes résultats.) — Je conçois très bien que l'on fasse un traitement de choc avec des macromolécules concentrées, (type « albumine » si l'on est assez riche, — mais aussi type Subtosan à 25 p. 100 que l'on trouve dans le commerce à un prix plus abordable, qui n'a pas naturellement les qualités de l'albumine, mais enfin qui permet, en tout cas, un apport macro-moléculaire sous un petit volume) et avec un apport énergétique également sous forme concentrée. J'ai ainsi administré du Subtosan à 25 p. 100 avec un soluté glucosé, ou mieux lévulosé à 30 p. 100, des éléments figurés ultérieurement, sous forme de culot globulaire, et l'apport électrolytique ajouté à ces différents éléments, plus tard aussi, parce que moins urgent, sans Na et avec les deux ions qui vont ensemble, potassium et magnésium, le calcium étant donné à part.

Je ne veux pas entrer dans les détails, mais je tenais à donner cet exemple pour montrer quel intérêt il y a à dissocier les différents éléments de la thérapeutique, ce que ne nous permet justement pas le plasma, car, avec le plasma complet on donne tout à la fois et le sodium, et le calcium et le magnésium et le potassium, — pas toujours exactement au moment où il faudrait les donner — un peu trop d'eau et pas assez de macromolécules, et pratiquement pas d'éléments énergéti-

ques en tout cas pas d'éléments énergétiques immédiatement utilisables, et naturellement pas d'éléments figurés.

M. Serre : Je voudrais souligner l'intérêt des solutions concentrées d'albumine dans quelques cas chirurgicaux.

Il s'agit des pancréatites aiguës hémorragiques. Nous avons eu l'occasion d'en traiter quelques cas par des injections d'albumine et nous avons vu l'état de choc, (c'est un état de choc gravissime) rétrocéder d'une manière véritablement spectaculaire.

Parmi les deux buts que nous signalait DU CAILAR l'un a été celui de remplissage ; il a été particulièrement bien atteint ; quant au deuxième, le blocage de la lyse pancréatique, nous l'avons recherché comme nous l'avait enseigné M. CAZAL et nous ne pouvons pas dire que nous l'avons obtenu.

M. Du Cailar : Je remercie tout d'abord notre ami SERRE pour les intéressantes précisions qu'il nous apporte sur les indications de l'albumine dans les pancréatites aiguës hémorragiques et je prends la parole également pour poser quelques questions à M. SIMON auquel je rends hommage pour son magnifique rapport. Il a notamment parlé de cette pellicule de gélatine qui se constitue autour des globules, lorsqu'on injecte des solutions macro-moléculaires ; je voudrais lui demander si ces réactions ne risquent pas de gêner le métabolisme des cellules, et en particulier les échanges d'oxygène.

Je voulais également lui poser une question concernant le prix du sang, il nous disait que l'augmentation de l'utilisation diminuerait le prix de revient. Or, je pensais que dans le sang on ne payait que les manipulations : par conséquent, il est évident que si l'on constituait des centres immenses qui, au lieu de débiter un millier de flacons de sang par jour, en débiteraient 150 000, il est probable que le prix de revient du sang diminuerait ; mais, je serais étonné que dans l'organisation sanitaire actuelle on augmente considérablement le débit de l'utilisation du sang lui-même, et je vois mal comment on pourrait faire diminuer le prix de revient du sang.

Je voudrais également demander à M. SIMON des précisions sur le devenir métabolique des solutions macromoléculaires injectées ? Est-ce qu'on peut considérer que les macromolécules injectées peuvent apporter un élément énergétique, un élément nutritionnel par la suite ?

M. Simon : M. DU CAILAR fait intervenir la pellicule de gélatine. Je ne sais pas quel rôle peut jouer cette pellicule et quelle gêne elle peut-être au transport d'oxygène. Je crois que c'est uniquement un phénomène de laboratoire, et que, dans la dilution de la masse sanguine, il y a une espèce de lavage des globules, puisque

cette pellicule est facile à faire disparaître (il suffit de laver en milieu glucosé ou en milieu salé). Certains auteurs ont proposé l'association de lysine au sang prélevé pour empêcher cette formation.

D'autre part, je ne sais pas si tous les produits donnent une pellicule ; mais je crois que dans certains milieux visqueux, la « mise en pile », la « mise en rouleau », la sédimentation des hématies est un phénomène connu.

En ce qui concerne le prix du plasma, je me suis consacré dans ma région, outre les responsabilités que j'ai au centre de transfusion, à la propagande et nous avons monté il y a trois ans maintenant des sorties en équipes mobiles, d'ailleurs calquées sur le maître en la matière qu'est Monsieur CAZAL, à Montpellier. Lorsqu'une de nos équipes va dans un pays où il y a 5 000 habitants par exemple, et que nous allons faire une conférence à l'occasion de cette sortie, 50 personnes assistent à la conférence, ce qui nous rapporte huit jours après, une cinquantaine de flacons.

Je pense que si on avait d'autres moyens, si l'on pouvait toucher les donneurs par une décision ministérielle, par exemple, au lieu de toucher sur ces 5 000 personnes 50 donneurs, nous pourrions en avoir 100 ou 150.

Dans certains cas c'est exactement ce qui s'est fait ; je me suis attaché, dans certaines régions, où j'avais une action plus favorable, à une propagande intensive et j'ai pratiquement doublé et même triplé le nombre de gens qui se sont présentés pour donner leur sang ; ce qui fait que *les frais étant les mêmes*, (les frais de déplacement de l'équipe, des médecins, des infirmières, des camions, de la camionnette), pour les mêmes frais on a eu trois fois plus de sang.

En ce qui concerne le devenir métabolique de certaines molécules demandé par DU CAILLAR, on ne sait pas exactement ce qu'elles deviennent ; les plus petites, les moins volumineuses, (100/150 000) arrivent à être scindées ; mais il est bien certain, au moins avec certains produits comme la PVP que le stockage est irrémédiable et que dix, quinze ans après, on retrouve des espèces de masses qui prennent même dans certains cas, l'aspect tumoral ; quelle va être l'action de ce stockage, est-ce que prononcer le mot de « tumoral » n'est pas déjà excessif ? tous les auteurs que j'ai compulsés pour composer mon rapport, ne se prononcent pas. Il est certain que chez l'animal on a pu retrouver (dans le foie notamment) des agglomérats constitués autour de dépôts de ces molécules.

Je voudrais dire encore un mot, simplement pour insister avec HUGUENARD sur le problème qu'il a présenté avec son esprit de synthèse mieux que je ne l'ai fait, mais qui est une de mes préoccupations : dissocier tous les moyens dont nous disposons. Il est certain que « faire » du sang ou du plasma est une attitude *révolue*. Il faut associer les produits dont on a exactement besoin. Je le proposais un peu lorsque je voulais associer par exemple, (comme l'a proposé également DU CAILLAR), des globules lavés, à un support macro-moléculaire, que ce support

soit du dextran, du Plasmagel, ou une molécule humaine comme l'albumine par exemple.

Quant à l'apport énergétique, nous avons pris l'habitude d'associer du glucose, aux autres moyens de réanimation. Effectivement je ne l'ai pas fait ressortir suffisamment de mon rapport et je remercie HUGUENARD d'avoir insisté là-dessus.

M. De Ville de Goyet : I. Le Plasmagel est préparé à partir d'os de bovidés. On nous dit qu'il est dépourvu de propriétés antigéniques. Je suppose donc, mais je demande s'il a été contrôlé qu'on ne peut envisager qu'il provoque la formation d'immun-agglutinines hétéro-spécifiques telles qu'on en voit chez certains vaccinés ou peut-être même d'origine alimentaire.

Ceci semble d'autant plus important que le Plasmagel paraît mal éliminé puisque FLAISLER nous dit que, si on le retrouve dès la 1^{re} heure dans les urines, 40 p. 100 seulement sont éliminés en 24 heures. Que devient le reste? Éliminé plus tardivement? Métabolisé? Ou stocké dans les tissus? FLAISLER nous dit qu'il n'est pas retenu dans le système réticulo endothélial.

II. FLAISLER cite incidemment le fait suivant : Le dextran provoque des agglutinations dans les vaisseaux en formant une pellicule autour du globule. A ce sujet je voudrais rappeler la publication de JOSSA, collaborateur de MOUREAU. A la suite de son étude des donneurs universels dangereux, JOSSA transfuse toujours du sang homogroupe. En cas d'urgence, il donne, toujours sans incident, des globules O Rh + ou O rh — en suspension dans du dextran

Il a d'ailleurs également démontré que la conservation des globules dans ce dextran est excellente à condition de prendre des solutions de poids moléculaire adéquat.

ANALYSES

Le refroidissement. (Les hypothermies accidentelles profondes chez l'adulte),

par **L. Justin-Besançon.** — *J. Soc. Chem. Med. Lisboa*, 121-6, 7, 57, 348-374.

A propos d'une observation personnelle, l'auteur s'appuyant sur les données de la littérature trace le tableau clinique et biologique de l'hypothermie profonde non thérapeutique et en précise le traitement.

Le malade qui présente une température centrale inférieure à 27° est dans un coma profond et ne réagit à aucune incitation. Sa peau est froide, livide ou plus ou moins cyanotique, ses reflexes ostéo-tendineux sont abolis, la pupille en myosis, les yeux immobiles et vitreux. L'hypertonie musculaire est fréquente et peut s'exacerber en crises toniques ou prendre l'allure de crises convulsives. La respiration est très ralentie : trois à cinq respirations par minute ; le ralentissement cardiaque est également net à 12 contractions par mn. Le pouls est imprenable de même que la tension artérielle. Du point de vue biologique on note une hypoglycémie qui succède à une hyperglycémie initiale, une hyperleucocytose et une acidose. Il y aurait une remarquable stabilité de la composition électrolytique du sang. La différence : oxygène artériel-oxygène veineux est normale. Le temps de coagulation est considérablement augmenté, le taux de prothrombine très abaissé. La sécrétion surrénalienne, comme les différents dosages effectués le montrent, est diminuée.

L'auteur pense que les différentes observations qui servent de base à cette étude rentrent dans la catégorie des réfrigérations avec défense minima (REICHEL) qui se rencontrent soit chez des sujets antérieurement épuisés soit chez des sujets en état d'ivresse (l'alcool est en effet un excellent vaso-dilatateur). Ces états s'opposent aux tableaux de réfrigération avec « défense maxima » tel qu'on a pu les observer au cours des réfrigérations expérimentales de Dachau ou sur les aviateurs tombés en mer. Notons cependant que l'état d'acidose constaté ainsi que l'état d'hypertonie musculaire régulièrement noté, séparent ces états de l'hibernation (naturelle ou thérapeutique) et démontrent que l'optimum thermique de fonctionnement cellulaire n'est pas respecté. Le traitement préconisé par l'auteur

comprend un réchauffement rapide associé en cas de collapsus à un remplissage vasculaire et à l'injection de nor-adrénaline. La nécessité d'un apport énergétique immédiatement assimilable qui paraît pourtant évidente chez ces sujs, épuisés n'est pas envisagée en dépit de l'apparition d'une hypoglycémie importante au réchauffement. Les cas qui ont guéri n'ont comporté aucune séquelle.

La bibliographie n'est pas donnée.

J. DU CAILLAR.

Succinilcolina dicloruro ; constatazioni di carattere generale su 600 casi trattati,

par G. Monti. — *Minerva anesthesiologica*, 1957.

Après un très bref rappel historique et pharmacologique l'auteur apporte son expérience de la succinylcholine en chirurgie générale (600 cas) pour des interventions aussi variées dans leur technique que dans leur durée que sont appendicectomies, gastrectomies, thoracotomies, lombotomies, hernies discales ou réductions de fractures entre autres.

La prémédication est généralement faite à l'aide de Narcobasine, de morphine-atropine-scopolamine une heure avant l'intervention.

L'induction est toujours réalisée par un thiobarbiturique (0,41 à un g).

L'injection de succinylcholine (sous forme de Scoline) qui lui fait suite est administrée selon trois techniques différentes, selon les besoins de l'intervention pratiquée :

- dose unique de un mg/kg,
- dose fractionnée pour une myorésolution rapide et brève pour cure de hernie ou fermeture de paroi,
- perfusion en goutte à goutte réglable, 800 à 900 mg dans 500 ml de soluté physiologique pour les interventions requérant une période de relâchement plus longue mais peu intense.

L'auteur dit avoir toujours testé la sensibilité individuelle de ses malades avec une injection initiale qui avait l'avantage d'augmenter la capacité des malades à supporter l'administration d'une dose unique normale.

Il se déclare très satisfait de l'emploi de la succinylcholine en raison de la myorésolution facile à contrôler qu'elle procure pour des inconvénients très minimes. Ainsi l'oxygénation suffisante au masque pour les interventions de courte durée, toujours parfaite sous intubation trachéale systématique dans tous les autres cas (et très facile sous succinylcholine). Les doses totales ont pu atteindre 1 300 mg sans inconvénients notables. Par des doses supérieures cependant on a pu noter une bradycardie aiguë (44 pulsations minute) des extrasystoles commandant un ralentissement ou une suspension momentanée de la perfusion.

Il ne semble pas y avoir de rapport direct entre saignement opératoire, troubles de la coagulation et l'emploi de la drogue.

De même l'auteur n'aurait pas noté d'augmentation des sécrétions par rapport aux autres curares.

Il n'y aurait pas de libération histaminique.

De toxicité pratiquement nulle, non éliminé par le rein, ce serait le curare par excellence des insuffisants rénaux?

L'auteur signale l'avantage de la Scoline dans les interventions de très courte durée (réductions de fractures et luxations) non seulement en raison de ses propriétés myorésolutives déjà vues mais aussi en raison d'un pouvoir anesthésique certain, tel que des réductions ont pu être pratiquées sous analgésiques seulement sans que les malades aient accusé de douleurs, que celles-ci soient dues aux manipulations ou aux fasciculations musculaires fréquentes précédant l'apnée curarique.

Les effets atonisants post-opératoires sont beaucoup moins nets qu'avec les autres curarisants.

Les apnées prolongées (neuf à 15 mn maximum dans deux cas sur 600) cèdent rapidement à la transfusion de sang. A propos d'un de ces cas l'auteur signale la réduction considérable de l'action anticholinestérasique apportée par les anticyptogamiques, les insecticides, à usage agricole. De même, pour l'hypoprotéinémie, la cachexie et les gaz de combat (PALADES, VOLDES et collaborateurs).

L'auteur conclut en disant la préférence qu'il donne à la succinylcholine sur tout autre curare, en particulier la D tubocurarine, même pour les interventions de longue durée.

Il nous semble en dehors du fait que certains arguments fournis nécessiteraient des confirmations biologiques plus rigoureuses, que le choix de l'auteur soit en partie orienté par les exigences chirurgicales de l'expérimentation, lesquelles, on le sait, diffèrent selon les opérateurs.

F. PLOQUIN.

Le Gérant : R. BUSSIÈRE.

Imprimerie BUSSIÈRE, Saint-Amand (Cher) France. — 30-12-1958. — N° d'impression : 184.
Librairie MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris. — Dépôt légal : 1^{er} trimestre 1959. — N° d'ordre : 2.694.

PRINTED IN FRANCE

